Toulouse

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1971 N° 162

# TRAITEMENT ANTICOAGULANT PRÉVENTIF PAR LES ANTIVITAMINES K

## A PROPOS DE 341 PNEUMONECTOMIES

**THÈSE**

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1971 par

Jean MARSCHAL

Membres du Jury

| | |
|---|---|
| MM. DAMBRIN | Président |
| ESCHAPASSE | |
| BIERMÉ | Assesseurs |
| JOVER | |
| ALBARÈDE | |

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543906_0016

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

UNITÉS MÉDICALES

ANNÉE 1971 N° 162

# TRAITEMENT ANTICOAGULANT PRÉVENTIF PAR LES ANTIVITAMINES K

## A PROPOS DE 341 PNEUMONECTOMIES

**THÈSE**

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1971 par

Jean MARSCHAL

Membres du Jury

MM. DAMBRIN — Président

ESCHAPASSE
BIERMÉ
JOVER
ALBARÈDE — Assesseurs

UNIV.
LEIDEN

# UNIVERSITE PAUL SABATIER

## TABLEAU DU PERSONNEL

## UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Président de l'Université : M. LARENG
Vice-Président : M. MATHIS
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales : M. MONNIER
TOULOUSE-PURPAN
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales : M. ENJALBERT
TOULOUSE-RANGUEIL

### HONORARIAT

| | | | |
|---|---|---|---|
| Doyen honoraire | M. LAZORTHES | Doyen honoraire | M. CALVET |
| | | Doyen honoraire | M. BRUSTIER |
| Professeur honoraire | M. VALLOIS | Professeur honoraire | M. MOREL |
| Professeur honoraire | M. TAPIE | Professeur honoraire | M. BOUISSET |
| Professeur honoraire | M. DELAS | Professeur honoraire | M. CALMETTES |
| Professeur honoraire | M. RISER | Professeur honoraire | M. THOMAS |
| Professeur honoraire | M. BUGNARD | Professeur honoraire | M. LAGROT |
| Professeur honoraire | M. VINCENT | | |

### PROFESSEURS

| | | | |
|---|---|---|---|
| Clinique Médicale et Cardiologique | M. DARDENNE | Anatomie Pathologique | M. FABRE J. |
| Clinique Médicale Sud | M. GADRAT | Anatomie Appliquée | |
| Clinique Chirurgicale | M. FICAT | Anesthésie et Réanimation | M. LARENG L. |
| Clinique Chirurgicale A et Gynécologie | M. POULHES | Bactériologie | Mad. ENJALBERT |
| Clinique Chirurgicale B et du Cancer | M. GRIMOUD | Biophysique Médicale A | M. AUVERGNAT |
| Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie | M. PASQUIE | Biophysique Médicale B | M. BRU |
| Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique | M. RIEUNAU | Cardiologie Clinique et Expérimentale | M. CALAZEL |
| Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire | M. ENJALBERT | Chimie Biologique | M. VALDIGUIE P. |
| Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques.. | M. BAZEX | Electro-Radiologie | M. MARQUES |
| Clinique des maladies des voies urinaires | M. LHEZ | Embryologie Générale | M. BROUSSY J. |
| Clinique des Maladies Infectieuses | M. ARMENGAUD | Hématologie | M. RUFFIE J. |
| Clinique Médicale Infantile et Puériculture | M. SOREL | Histologie | M. BIMES |
| Clinique Médicale de la première enfance | M. BARDIER | Hydrologie Thérapeutique et Climatologie | |
| Clinique de Neuro-Chirurgie | M. LAZORTHES | Hygiène et Médecine Sociale | M. MONNIER |
| Clinique Neurologique et Psychiatrique | M. GERAUD | Immunologie | M. DUCOS |
| Clinique Obstétricale | M. PONTONNIER | Médecine Légale et Médecine du Travail | M. PLANQUES |
| Clinique Odonto-Stomatologique | M. CADENAT | Pathologie Chirurgicale | M. DAMBRIN |
| Clinique Ophtalmologique | M. DEODATI | Pathologie Générale et Médecine Expérimentale | M. SENDRAIL |
| Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillofaciale | M. CALVET | Pathologie Médicale | M. RIBAUT |
| Clinique de Pneumophtisiologie | M. DELAUDE | Physiologie | M. LAPORTE Y. |
| Clinique Rhumatologique | M. RUFFIE R. | Physiologie Appliquée et Pharmacologie | M. BAISSET |
| Accouchement et Obstétricie | | Séméiologie et Clinique Médicale | M. LAPORTE J. |
| Sociale | M. MONROZIES | Thérapeutique | M. DARNAUD |
| Anatomie | M. BASTIDE | | |

## PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

| | | | |
|---|---|---|---|
| Histologie et Embryologie | M. GUILHEM | Pathologie Médicale | M. BOULARD |
| Anatomie Pathologique | M. BOUISSOU | Physiologie | M. MONTASTRUC |
| Biochimie Médicale | M. DOUSTE-BLAZY | Physiologie | M. BESSOU |
| Histologie et Embryologie | M. PLANEL | Pneumo-Phtisiologie | M. MIGUERES |
| Oto-Rhino-Laryngologie | M. CLAUX | | |
| Médecine Générale | M. RASCOL | | |
| Chirurgie Générale | M. GEDEON | | |

## PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | | | |
|---|---|---|---|
| Anatomie Pathologique | M. FABRE J. | Médecine Générale et Thérapeutique | M. BOLLINELLI |
| Bactériologie, Parasitologie, Virologie | Mad. LARENG | Médecine Générale | M. ARLET |
| Biochimie Médicale | M. VALDIGUIE P. | Pédiatrie | M. DALOUS |
| Carcinologie | M. ESTRADE | Neuro-Chirurgie | M. ESPAGNO J. |
| Chirurgie Générale | M. SARRAZIN | Psychiatrie | M. GAYRAL |
| Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire | M. ESCHAPASSE | Médecine Générale Thérapeutique | M. SUC |
| Electro-Radiologie | M. PONS | Pédiatrie | M. REGNIER |
| Electro-Radiologie | M. ROULLEAU | Médecine Générale | M. RIBET |

## MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

| | | | |
|---|---|---|---|
| Anatomie et Organogénèse | M. JUSKIEWENSKI | Médecine du Travail | M. PUJOL M. |
| Anesthésiologie | M. VIRENQUE C. | Néphrologie | M. CONTE J. |
| Bactériologie-Virologie | Mad. DIDIER | Neurochirurgie | M. LAZORTHES Y. |
| Biophysique | M. REGIS | Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique | M. UTHEZA G. |
| Biophysique | M. GUIRAUD R. | Parasitologie | M. LARROUY |
| Cardiologie | M. BOUNHOURE | Pédiatrie Génétique Médicale | M. ROCHICCIOLI |
| Chirurgie Générale | M. ESCAT J. | Pneumo-Phtisiologie | M. ALBAREDE J.L. |
| Chirurgie Générale | M. COSTAGLIOLA | Pneumo-Phtisiologie | M. JOVER |
| Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire | M. PUEL | Physiologie | M. PAGES B. |
| Dermatologie, Vénéréologie | M. DUPRE | Physiologie | M. GERAL J.P. |
| Gynécologie et Obstétrique | M. PONTONNIER G. | Radiologie | M. COMBES P. |
| Histologie, Embryologie, Cytogénétique | M. SOLEILHAVOUP | Rhumatologie | M. FOURNIE A. |
| Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang | M. BIERME P. | Thérapeutique | M. DENARD |
| Médecine Générale et Thérapeutique | M. BES | Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie | M. SALVADOR M. |
| Médecine Interne | M. FEDOU R. | Urologie | M. PONTONNIER F. |
| Médecine Interne | M. LE TALLEC | | |
| Médecine Légale | M. GREZES-RUEFF | | |

## AGREGES

| | | | |
|---|---|---|---|
| Chirurgie Générale | M. GAUBERT | Ophtalmologie | M. BEC |

## AGREGES LIBRES

| | | | |
|---|---|---|---|
| Chirurgie Générale | M. SOUQUET | Pathologie Expérimentale | M. GLEIZES |
| Pathologie Chirurgicale | M. DIEULAFE | Obstétrique | M. ESPAGNO G. |

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

| | |
|---|---|
| Psychiatrie | M. LABOUCARIE |

## ADMINISTRATION

| | |
|---|---|
| Secrétaire Général de l'Université | M. PRINEAU J.P. |

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Pour son affection et ses encouragements

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. DAMBRIN

*Professeur de Clinique Chirurgicale*
*Chevalier de la Légion d'Honneur*
*Croix de Guerre*

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette Thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur H. ESCHAPASSE

*Professeur de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire*
*Chevalier de la Légion d'Honneur*

Nous vous remercions pour la qualité de l'Enseignement que vous nous avez prodigué pendant nos études.

Soyez assuré de notre respectueuse reconnaissance et notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur R. BIERME

*Maître de Conférence Agrégé d'Immunologie,*
*d'Hématologie et des Maladies du Sang*
*Chef de Service au Centre de Transfusion Sanguine*
*d'Hématologie et de Génétique Humaine*

Vous avez bien voulu vous intéresser à notre travail et nous faire le grand honneur de participer à notre Jury de Thèse.

Soyez assuré de notre gratitude.

Monsieur le Professeur JOVER

*Maître de Conférence Agrégé*
*Médecin des Hôpitaux*

Nous vous remercions de la sympathie que vous nous avez manifestée en acceptant d'être notre Juge.

Veuillez croire en l'assurance de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur J.L. ALBAREDE

*Maître de Conférence Agrégé*
*Médecin des Hôpitaux*

Permettez nous de vous assurer de notre reconnaissance d'avoir accepté de siéger à notre Jury.

A Monsieur le Docteur J. GAILLARD

*Chef de Clinique*
*Assistant des Hôpitaux*

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse et apporté tout au cours de sa réalisation vos conseils et votre aide.

Nous vous exprimons ici nos plus vifs remerciements.

A Monsieur le Docteur Bernard BONEU

*Assistant Universitaire*
*Assistant des Hôpitaux*

Pour la part si active que vous avez pris dans l'élaboration de ce travail, veuillez trouver ici le témoignage de toute notre reconnaissance.

A Mademoiselle le Docteur E. HENRY

*Médecin anesthésiste*

Sans l'aide de laquelle ce travail n'aurait pas été possible.

Toute ma reconnaissance.

A Madame de LATOUR

Qui a participé à la dactylographie de cette thèse.

# P L A N  G E N E R A L

INTRODUCTION : Risque thromboembolique en chirurgie.

Ière PARTIE : Bases théoriques de la prévention du risque thromboembolique.

I - Les facteurs de la maladie thromboembolique post-opératoire.

2 - L'hémostase physiologique.

3 - Les modifications de l'hémostase post-opératoire.

4 - L'exploration biologique de l'état thrombophilique.

5 - Les anticoagulants.

2ème PARTIE : Antivitamine K et prévention du risque thromboembolique post-opératoire.

- Etude statistique portant sur 2 séries de pneumonectomies.

I - Bases théoriques - Population étudiée - Méthode.

2 - Bilan de I84 pneumonectomies sans traitement préventif.

3 - Bilan de I47 pneumonectomies avec traitement préventif par antivitamine K.

4 - Commentaires.

3ème PARTIE : Utilité et efficacité réelle des antivitamines K comme anticoagulant post-opératoire.

Etude de I7 pneumonectomisés surveillés par des tests biologiques explorant l'hypercoagulabilité.

I - Méthode.

2 - Analyse des observations.

3 - Analyse des résultats.

4 - Commentaires.

CONCLUSION : I - Place des antivitamines K dans la prévention des accidents thrombo-emboliques post-opératoires.

2 - Orientation actuelle du traitement.

RESUME

**PREMIERE PARTIE**

# BASES THEORIQUES DE LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE

## P L A N

I°) LES FACTEURS DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE POST-OPERATOIRE

- A - Modification de la paroi veineuse
- B - Stase veineuse
- C - Hypercoagulabilité

2°) L'HEMOSTASE PHYSIOLOGIQUE

- A - Facteurs vasculaires
- B - Facteurs plaquettaires
- C - Facteurs plasmatiques
- D - Facteurs de la fibrinolyse

3°) MODIFICATIONS DE L'HEMOSTASE POST-OPERATOIRE CONDUISANT A LA THROMBOPHILIE

- A - Facteurs vasculaires
- B - Facteurs plaquettaires
- C - Facteurs plasmatiques

4°) EXPLORATION BIOLOGIQUE DE L'ETAT THROMBOPHILIQUE

A - Tests explorant le facteur vasculaire

B - Tests explorant le facteur plaquettaire

C - Tests explorant le facteur plasmatique

a) Fibrinémie

b) Temps de Céphaline-Kaolin

c) Thrombo-élastogramme

D - Cas particulier de la coagulopathie de consommation

5°) LES ANTICOAGULANTS

A - L'Héparine : Mode d'action - Principes d'Utilisation - Surveillance

B - Les Antivitamines K : Mode d'action - Principes d'Utilisation - Surveillance.

## INTRODUCTION

### RISQUE THROMBOEMBOLIQUE EN CHIRURGIE

Les progrès de la réanimation ont fait pratiquement disparaître les risques cardiorénaux et respiratoires de la chirurgie. La maladie thromboembolique est donc la seule complication chirurgicale indépendante de l'acte opératoire qui conserve une fréquence notable malgré les efforts réalisés pour sa prévention. L'insuffisance de celle-ci explique l'indifférence avec laquelle un certain nombre de chirurgiens acceptent ce risque thromboembolique. Or, celui-ci est d'autant plus grave que l'embolie pulmonaire représente dans 20 à 40 % des cas le premier signe de la thrombose déclarée et que le traitement curatif d'une thrombose constituée est souvent difficile.

Or, des 3 facteurs responsables du risque thromboembolique

- l'un est hypothétique : la lésion veineuse initiale dont la réalité a pu être démontrée par l'expérimentation, n'a jamais fait sa preuve en clinique. Elle échappe à toute tentative thérapeutique.

- le second facteur. La stase veineuse est sans doute le plus important. Elle relève d'une réanimation per et postopératoire adaptée, d'une mobilisation active au lit. Le lever

précoce, accepté par tous, n'est pas toujours possible.

- Le troisième facteur est l'hypercoagulabilité post-opératoire. Cette thrombophilie est pratiquement constante. C'est le seul élément que le chirurgien puisse parfaitement contrôler par un traitement anticoagulant. Pourtant celui-ci est discuté : dans sa conception classique, il est, en effet, parfois inefficace, souvent dangereux.

C'est pour apprécier les avantages et les inconvénients de ce traitement que nous avons repris les dossiers des pneumonectomies réalisées de I958 à I968, dans le service de Chirurgie Thoracique du Centre Hospitalier de Toulouse. Depuis I965, dans ce type d'intervention, nous utilisons un traitement anticoagulant préventif par une anti-vitamine K (Tromexane). Les résultats de cette première enquête nous ont amené à utiliser une batterie de tests d'hypercoagulabilité (réalisés AU CRTS de Toulouse) pour explorer une série récente de pneumonectomisés soumis à ce même traitement préventif.

La première partie de ce travail nous permettra de comprendre les limites d'un tel traitement. Après avoir brièvement rappelé la physiopathologie des thromboses post-opératoires, nous montrerons comment l'acte chirurgical entraîne une hypercoagulabilité qui vient détruire l'équilibre harmonieux de l'hémostase naturelle.

Ce rappel physiologique sera complété par l'étude des renseignements apportés par le laboratoire dans le diagnostic

d'une hypercoagulabilité. L'analyse des mécanismes d'action et de la surveillance des traitements anticoagulants viendra conclure cet exposé théorique.

La deuxième partie sera consacrée à l'étude statistique des résultats d'un traitement préventif systématique par les antivitamines K. L'étude statistique de deux séries de pneumonectomies nous permettra de montrer que malgré la vogue des antivitamines K et l'apparente rigueur de leur surveillance biologique, il ne s'agit pas d'un progrès important dans la prophylaxie des accidents thromboemboliques post-opératoires : leurs effets sur la thrombose sont largement compensés par leurs risques hémorragiques lorsque l'on veut être efficace.

C'est ce que nous montrera la surveillance de l'hypercoagulabilité post-opératoire dans une troisième série de pneumonectomies soumises au même traitement. Cette courte série nous conduira à préciser dans la dernière partie de ce travail, les conditions d'un traitement anticoagulant préventif efficace.

## I°) LES FACTEURS DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE POST-OPERATOIRE

La thrombose veineuse représente le premier temps de la maladie thromboembolique. De nombreux travaux anatomiques ont montré qu'il n'existe pas d'embolie pulmonaire sans thrombose veineuse périphérique préalable. Même si celle-ci est cliniquement passée inaperçue.

Un certain nombre de facteurs concourent classiquement à la formation de ce caillot in vivo. Avec Virchow, il est devenu classique de les regrouper en I triade pathogénique :

- Modifications de la paroi veineuse
- Stase veineuse
- Modifications des constituants du sang.

### A - Les Modifications de la Paroi Veineuse jouent un rôle encore discuté :

a - Expérimentalement, ce rôle est démontré :

. Le sang ne coagule pas dans un segment veineux isolé par deux ligatures si l'on évite toute lésion endothéliale.

. Lorsque cet endothélium est lésé par une irritation chimique ou mécanique, les plaquettes adhèrent au niveau de la zone altérée, un thrombus blanc se forme au point de départ de la thrombose.

Une lésion de l'endothélium veineux semble donc indispensable à la naissance d'une thrombose.

b - En clinique, cependant, la nature de cette lésion, les preuves même de son existence initiale, restent hypothétiques :

. Le point de départ de la thrombose siège en règle à distance du foyer opératoire. Les lésions primitives de l'intima ne peuvent donc être dues à l'agression opératoire. Divers mécanismes ont été discutés :

Une agression microbienne n'est que très exceptionnellement en cause : les thromboses veineuses sont habituellement aseptiques. Les antibiotiques n'ont pas abaissé leur fréquence.

Le rôle d'une endothélite allergique ou réflexe a pu être expérimentalement démontré dans la génèse de certaines phlébites médicales (REILLY).

Le rôle de l'altération mécanique ou anoxique de la paroi par une compression ou une stase prolongée parait plus vraisemblable (compression des mollets chez le sujet alité).

Au total, s'il est logique d'incriminer une lésion de l'intima dans l'origine d'une thrombose, cette lésion endothéliale n'est pas démontrée; sa pathogénie reste confuse. Aussi n'existe-t-il en pratique aucun traitement préventif. Le mécanisme d'action des anti-inflammatoires parait se situer au niveau de l'agrégabilité plaquettaire plutôt qu'au niveau de la paroi veineuse elle-même.

B - La Stase Veineuse

Ce facteur hémodynamique paraît au contraire très important : responsable de la remarquable prédilection des thromboses au niveau des membres inférieurs, le ralentissement du cours du sang favorise

- le contact des plaquettes avec la paroi
- la formation du thrombus plaquettaire
- l'extension du thrombus fibrineux.

Conséquence directe de l'acte opératoire, elle est secondaire :

I - A l'immobilisation de l'opéré

. Avant l'intervention (affection causale)

. Au cours de l'intervention elle-même (anesthésie générale).

. Après l'intervention du fait de la douleur et de l'asthénie post-opératoire qui favorisent séjour au lit prolongé et immobilité.

2 - A la diminution du débit cardiaque par décubitus, déshydratation voire collapsus.

3 - A l'insuffisance veineuse pré-opératoire.

Tous ces éléments doivent être combattus :

- par une réanimation per et post-opératoire adaptée.
- par une mobilisation active dans le lit dès le réveil, véritable "promenade au lit".

- par un lever précoce avec une déambulation vraie dès le premier ou le deuxième jour post-opératoire.

Malgré ces précautions, le risque thromboembolique persiste; car le troisième facteur, l'hypercoagulabilité est tout aussi constant.

C - Les modifications des constituants du sang : portent, en effet, essentiellement :

a - Sur les éléments figurés du sang : on connait la fréquence des thromboses dans les polyglobulies. On insiste surtout actuellement, nous le verrons, sur les modifications plaquettaires : hyperplaquettose post-opératoire et surtout rajeunissement de la population plaquettaire dont les qualités d'agrégabilité et d'adhésivité sont majorées en post-opératoire.

b - Sur les facteurs de la coagulation

L'hypercoagulabilité est un phénomène presque constant en post-opératoire : variable dans son délai d'apparition, son intensité, sa durée, c'est à elle que s'adresse le traitement anticoagulant préventif.

2°) FACTEURS DE L'HEMOSTASE PHYSIOLOGIQUE

Décrire la physiologie de l'hémostase conduit classiquement à envisager trois temps successifs :

- Temps vasculaire
- Temps plaquettaire
- Temps plasmatique

Afin d'indiquer la corrélation étroite qui existe entre le temps vasculaire et le temps plaquettaire, on a pris l'habitude de les réunir sous le terme d'hémostase primaire, par opposition au temps plasmatique auquel on se réfère sous le nom de coagulation. Ce système complexe qui est à la base de la formation du thrombus in vivo est incomplet si on ne décrit pas le phénomène physiologique de fibrinolyse responsable de sa dissolution. Effectivement, de nombreux auteurs, avec Astrups, pensent que l'hémostase naturelle est le fruit d'un équilibre entre les forces coagulantes et celles de la fibrinolyse.

Cependant, étudier l'hémostase sous forme de temps successifs n'est pas conforme à la réalité, car ces temps sont, en réalité, simultanés. Nous préférons, pour notre part, analyser les facteurs de l'hémostase et ceux de la fibrinolyse, puis les regrouper en décrivant la formation et l'évolution d'un thrombus expérimental.

A - Facteurs Vasculaires

Deux phénomènes semblaient résumer jusqu'à ces der-

nières années, l'intervention du facteur vasculaire, au cours de l'hémostase : vaso constriction réflexe, continuité de l'endothélium vasculaire.

- La vaso constriction réflexe, observée sur les vaisseaux de petit calibre, est, en effet, susceptible de s'opposer, en partie, à une hémorragie provoquée. Par ailleurs, la stase sanguine locale favorise les réactions de la coagulation. Enfin, il est probable que les catécholamines, libérées in situ, sont capables d'influencer les fonctions plaquettaires d'agrégation, comme cela survient in vitro.

- Grâce à la continuité de l'endothélium vasculaire, plaquettes et facteurs de la coagulation ne subissent aucune activation, car cet endothélium serait "non mouillable". Cet endothélium réagirait à une agression quelconque en devenant mouillable; dès lors, les phénomènes plaquettaires d'adhésion et d'agrégation seraient initiés, de même que l'activation du facteur Hageman.

Actuellement, notamment depuis les travaux de HUGUES (33), on ne peut plus parler de facteur vasculaire, sans évoquer simultanément le facteur plaquettaire. Etudier le facteur vasculaire de l'hémostase conduit à décrire les sites de fixation des plaquettes aux vaisseaux.

a) Le revêtement endothélial

BOUNAMEAUX, utilisant un broyat de tissu aortique, a montré que les plaquettes n'adhèrent qu'aux structures sous endothéliales. Si autrefois, on a pu penser que les plaquettes adhéraient à l'endothélium, c'est en raison de l'in-

suffisance des moyens microscopiques utilisés.

Cependant, ASHFORD, FREIMAN (IO), MITCHELL (4I), ont montré que de très légères agressions, sans léser la continuité endothéliale engendraient une turgescence et une vacuolisation de la cellule. Dans ces conditions, les plaquettes peuvent adhérer lâchement à ces cellules modifiées. Cependant :

- l'adhésion se fait préférentiellement, près des jonctions intercellulaires, pourtant intactes,
- l'espace séparant plaquettes-paroi est toujours supérieur à 200 A.
- la plaquette ne présente pas de modifications morphologiques.
- cette pseudo-adhésion est fugace et non tenace.

Pour MITCHELL, ces modifications seraient liées au largage d'Adénosine diphosphate par la cellule endothéliale.

b) La membrane basale

MAJNO et PALLADE (39) ont montré qu'une agression inflammatoire entraîne une disjonction des ponts intercellulaires avec mise à nu de la membrane basale.

Cette membrane basale contient des fibres de réticuline, d'élastine, de fibrine et de collagène peu polymérisé. HUGUES (33) a parfaitement montré que les plaquettes adhèrent intimement à la membrane basale et que celle-ci possède un pouvoir agrégant comme le collagène, cependant moins prononcé.

c) Le collagène sous endothélial

Il représente incontestablement, avec les plaquettes, l'élément principal de l'hémostase primaire. C'est une protéine fibrillaire, caractérisée par sa richesse en hydroxyproline, sa striation transversale en bandes claires et en bandes sombres. C'est un polymère constitué de monomères de tropocollagène : chaque monomère a un poids moléculaire de 300.000. Le degré de polymérisation de la molécule augmente avec l'âge du sujet : son pouvoir agrégant diminue avec le degré de la polymérisation (I2) (22).

Pour les auteurs ne s'occupant pas d'hémostase, le collagène est la protéine de soutien, responsable des propriétés mécaniques d'un tissu donné. Pour ceux qui s'occupent d'hémostase, c'est le partenaire essentiel de la plaquette dans les phénomènes d'hémostase primaire : on reconnait trois propriétés essentielles au collagène (3I) (33) (37) (52).

I) Il permet l'adhésion plaquettaire vraie caractérisée par :

- un espace plaquette-collagène de 30 à 50 A.
- des modifications plaquettaires majeures aboutissant à la "release reaction", c'est-à-dire au relargage par la plaquette de son contenu lysosomial, en particulier l'ADP.
- une adhésion préférentielle aux bandes sombres du collagène qui selon HONIG sont chargées positivement, la membrane plaquettaire l'étant négativement.

2) Le "release d'ADP endoplaquettaire est responsable de l'agrégation des plaquettes voisines (30).

3) Les groupements carboxyles de la molécule de collagène sont responsables, selon NIEWIAROWSHI (44) de l'activation du facteur Hageman.

Ce bref rappel de quelques travaux récents concernant le rôle du facteur vasculaire dans l'hémostase montre qu'il ne faut pas considérer le vaisseau sous l'angle hémodynamique pur.

B - Facteurs plaquettaires

On a souvent comparé les phénomènes plaquettaires à un trait d'union entre ceux de l'hémostase primaire qui conduisent à l'élaboration du clou hémostatique de HAYEM et ceux de la coagulation qui aboutissent à la formation du caillot rouge fibrineux. On insiste, à juste titre, sur l'importance du facteur 3 plaquettaire libéré au cours de l'hémostase primaire, indispensable à la coagulation.

Effectivement, la plaquette est au centre du problème de l'hémostase et de la thrombose. Il convient d'analyser ses propriétés à la lumière des très nombreux travaux qui lui ont été consacrés.

I°) Description de la plaquette

Découverte par DONNE, il y a plus d'un siècle, la plaquette apparaît comme un fragment cytoplasmique cerclé de 3 à 4 microns de diamètre où l'on distingue avec les colorations classiques un granulomère central et un hyalomère périphérique.

La microscopie électronique montre la complexité de la structure plaquettaire et surtout que ce fragment du mégacaryocyte présente des attributs cytologiques de cellule secrétoire. On notera la richesse en mitochondries et ribosomes, la richesse en granules et vacuoles, la richesse en filaments et microtubules contractiles.

Le métabolisme énergétique des plaquettes repose sur l'utilisation du glucose essentiellement par voie anaérobie. La plaquette est riche en glycogène, forme de stockage du glucose. Les lipides plaquettaires constituent I7 % du poids sec; ils comportent, en particulier, une fraction phospho-lipidique responsable de l'activité coagulante plaquettaire (facteur 3 plaquettaire). Les protéines plaquettaires comprennent essentiellement :

- le fibrinogène intra plaquettaire non échangeable avec le fibrinogène plasmatique.

- la thrombosthénine découverte en I959 dont l'importance est considérable. C'est une protéine contractile, peu différente de l'actomyosine. Selon BOOYSE et RAFELSON, elle est localisée dans la région juxta membranaire et serait responsable :

- du maintien de la forme discoïde de la plaquette.
- du phénomène d'agrégation plaquettaire.
- du phénomène de rétraction ou de contraction de l'agrégat plaquettaire.

2°) Le phénomène d'adhésion agrégation et la "release reaction".

Nous avons évoqué plus haut le phénomène d'adhésion plaquettaire à la fibre du collagène. En l'état actuel des connaissances, ce phénomène fait intervenir des forces électriques d'attraction entre la membrane plaquettaire riche en charges négatives et les groupements aminés du collagène riches en charges positives.

Cette adhésion plaquettaire, de nature électrostatique, est le point de départ d'une série de réactions en chaîne.

A - La plaquette au contact de la fibre de collagène subit des modifications de structure qui conduisent à sa dégranulation totale. Sur le plan biochimique, cette dégranulation correspond à la sécrétion d'un grand nombre de substances actives dans l'hémostase.

. nucléotides adényliques (ADP, ATP), médiateurs de l'agrégation.

. amines vaso-actives : sérotonine, histamine, adrénaline et noradrénaline.

. fibrinogène et facteur 4 plaquettaire anti-héparine.

B - La libération explosive de grandes quantités d'ADP entraîne l'agrégation des plaquettes du milieu voisin, selon un mécanisme mal connu : les deux points suivants sont cependant bien établis : le calcium et le fibrinogène

sont des cofacteurs indispensables de l'agrégation plaquettaire. Au cours de l'agrégation, ces plaquettes présentent à nouveau une dégranulation et une "release reaction", notamment d'ADP, responsable de l'agrégation secondaire.

On peut résumer ces événements complexes par la phrase suivante : l'adhésion entraîne l'agrégation; l'agrégation s'accroit par auto-entretien.

3°) Plaquette et coagulation

Au cours de ces phénomènes, le facteur 3 plaquettaire est démasqué, rendu disponible pour les autres facteurs plasmatiques de la coagulation. Tout comme son homologue, le facteur III tissulaire de nature phospholipidique, il apparaît comme une grosse molécule qui catalyse les réactions enzymatiques des autres facteurs de coagulation par action de surface.

Par ailleurs, la membrane plaquettaire est entourée de ce que ROSKAM appelle une athmosphère plasmatique périplaquettaire, dans laquelle on trouve un certain nombre de facteur de coagulation : accélérine, prothrombine, facteur anti-hémophilique A, facteur anti-hémophilique B, facteur stuart.

Ainsi la plaquette transporte avec elle, au sein même du clou hémostatique certains éléments nécessaires à l'élaboration du thrombus rouge.

Ce bref rappel de physiologie plaquettaire doit être complété par les notions suivantes :

La plaquette est capable de synthétiser en par-

tie ses propres protéines, ses propres lipides, bien que dépourvue de noyau. Tout comme le réticulocyte, elle est libérée dans le sang à l'état cellulaire et elle passe successivement par une phase de croissance, puis de dégénérescence. En d'autres termes, le nombre de plaquettes circulant n'est pas un reflet de l'activité plaquettaire globale. On peut actuellement isoler 4 populations plaquettaires selon leur poids, leur richesse en granules, leur activité de synthèse, et probablement leur pouvoir hémostatique. Cette hétérogénéité des populations plaquettaires joue sans doute un rôle prépondérant dans la survenue des thromboses.

### C - Facteurs plasmatiques de la coagulation

#### I - Présentation des facteurs

Il s'agit des facteurs participant à l'élaboration du caillot fibrineux ou thrombus rouge. Il existe I3 facteurs plasmatiques de la coagulation numérotés en chiffre romain, selon une nomenclature internationale.

I - Fibrinogène
II - Prothrombine
III - Facteur prothromboplastique tissulaire
IV - Calcium ionisé
V - Proaccélérine
VI - Accélérine
VII - Proconvertine
VIII - Facteur anti-hémophilique A
IX - Facteur anti-hémophilique B
X - Facteur stuart

XI - Plasma-thromboplastin-antécédent (PTA)
XII - Facteur Hageman
XIII - Facteur stabilisant de la fibrine.

Il faut faire quelques remarques sur cette nomenclature, désormais classique.

- Il y manque le facteur 3 plaquettaire, homologue du facteur III tissulaire : tous les deux sont de nature lipoprotéinique.

- Le facteur IV n'est pas propre à la coagulation, il est pourtant indispensable.

- VI et V désignent le même facteur : accélérine. Actuellement, on tend à supprimer le terme de facteur VI.

En ce qui concerne les propriétés essentielles de ces facteurs, nous retenons les suivantes :

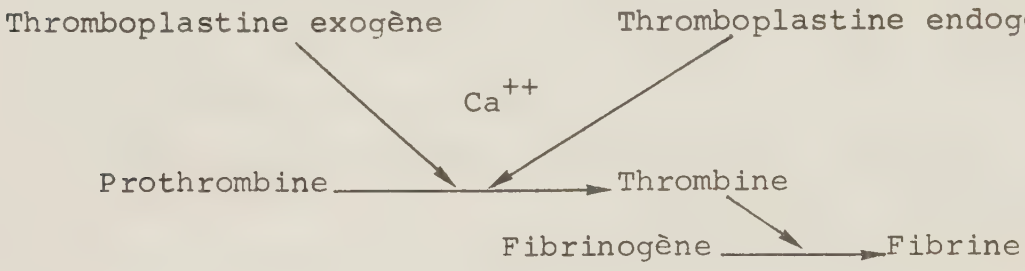
- 4 facteurs sont consommés au cours de la coagulation, on ne les retrouve pas dans le sérum : I, II, V, VIII.

- 4 facteurs sont synthétisés dans le foie en présence de vitamine K. Ils seront donc modifiés dans toutes les altérations pathologiques ou thérapeutiques du métabolisme de cette vitamine : II, VII, IX, X.

- 2 facteurs sont thermolabiles et présentent une durée de vie courte : le V, VIII. C'est leur absence qui perturbe, en les allongeant, les tests d'hémostase quand le temps écoulé, entre le prélèvement et la réalisation du test, est supérieur à 4 heures.

2 - Mode d'action des facteurs de coagulation

Le schéma directeur de la coagulation a été décrit par MOREWITZ, en I904.




Ce schéma permet de décrire 3 étapes dans la coagulation :

- thromboplastinoformation
- thrombinoformation
- fibrinoformation.

Selon MAC FARLANE, (théorie de la cascade), l'activation du facteur Hageman déclenche une succession de réactions: chaque facteur activé active, à son tour, le pro-facteur inactif suivant, jusqu'au facteur Stuart, point de convergence des deux thromboplastinoformations. Survient alors la thrombinoformation (I molécule de prothrombine donne 2 molécules de thrombine), puis la protéolyse du fibrinogène et la polymérisation des monomères ainsi formés.

Selon BARTON, les facteurs 3 plaquettaire et III tissulaire, de nature lipo-protéinique sont de grosses molécules qui interviennent par action de surface. Les lipo-protéines forment des complexes avec les différents facteurs

de la coagulation, dans un ordre déterminé de manière à acquérir une configuration telle, qu'elles sont capables de scinder la molécule de prothrombine.

3 - Remarques importantes

Nous refusons volontairement d'entrer dans les détails du schéma de la coagulation. Certains points nous paraissent cependant essentiels, et nous voulons les souligner.

A) Importance relative de certains facteurs de la coagulation.

La plupart des facteurs plasmatiques de la coagulation ont été reconnus à partir de sujets qui en étaient congénitalement dépourvus et qui présentaient une diathèse hémorragique, par exemple, l'hémophilie. C'est donc que chaque facteur a son rôle à jouer, pour assurer l'hémostase normale.

Cependant, dans l'optique de l'hémostase pré, per et post opératoire, certains facteurs nous semblent prépondérants.

. Facteur Hageman - son activation est responsable du déclenchement de la réaction en chaîne conduisant à la formation de thrombine.

. Facteurs III tissulaire et 3 plaquettaire - ces grosses molécules lipoprotéiniques permettent l'agencement des autres facteurs pour former ce que l'on appelait les thromboplastines. On peut imaginer que leur disponibilité joue un rôle important dans la régulation de la thromboplastinoformation.

. Fibrinogène. C'est la protéine-substrat de la coagulation à laquelle on fait allusion sous le terme impropre de fibrinémie. On connait la variabilité et les causes de variabilité de la fibrinémie. On conçoit aisément que l'augmentation au double ou au triple du taux normal puisse perturber l'équilibre de la coagulation.

B) Les anti-thrombines.

La quantité de thrombine qui apparaît dans un volume donné de plasma est suffisante pour coaguler plus de IOO fois ce volume de plasma. En d'autres termes, s'il n'existait pas des inhibiteurs efficaces de la thrombine, une coagulation intravasculaire localisée s'étendrait de proche en proche. Il existe, en effet, des anti-thrombines.

- La fibrine formée à partir du fibrinogène sous l'action de la thrombine, inactive, en l'absorbant, l'excès de thrombine.

- Le cofacteur plasmatique de l'héparine possède une activité anti-thrombique qui lui est propre (anti-thrombine progressive).

- Dans certains cas pathologiques (myélome, fibrinolyse) peuvent être mis en circulation des peptides à action anti-thrombine.

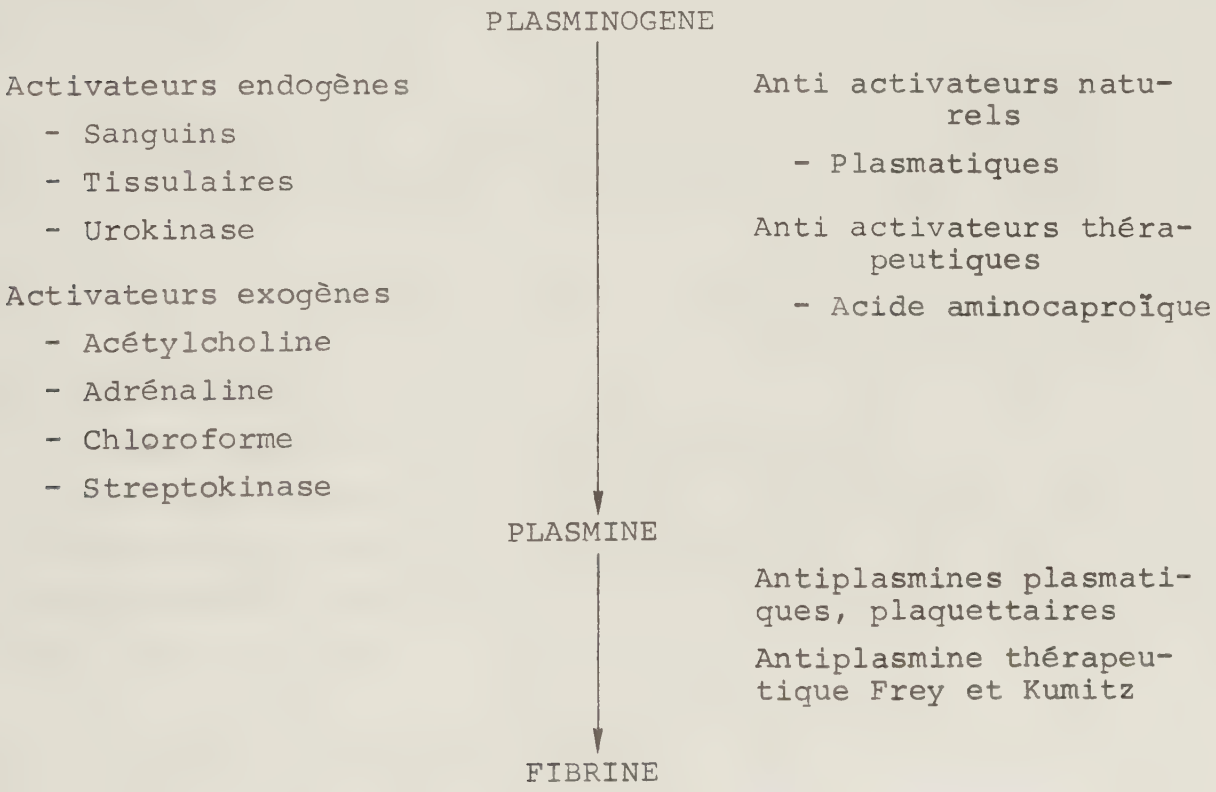
D - Facteurs de la Fibrinolyse

Bien que les facteurs de la fibrinolyse ne soient pas incriminés dans la génèse d'une thrombose en l'état ac-

tuel de nos connaissances, on ne peut les dissocier de l'étude des facteurs de l'hémostase.

La fibrinolyse correspond à la protéolyse du caillot fibrineux par un enzyme : la plasmine. La plasmine provient de la transformation du plasminogène sous l'action d'un système activateur, en équilibre constant avec un système inhibiteur. L'affinité du plasminogène pour le fibrinogène est telle que le caillot contient en son sein le proenzyme destiné à le lyser.

On peut résumer brièvement le système fibrinolytique sur un schéma : on remarquera qu'il existe une certaine symétrie entre les phénomènes de coagulation et ceux de fibrinolyse.



Bien que les données concernant la physiologie du système fibrinolytique soient moins abondantes que celles du système de coagulation, on peut penser, avec ASTUYS et KOLLER, qu'il existe une symétrie entre les deux systèmes.

Ainsi, une plaie pulmonaire active, à la fois, la coagulation et la fibrinolyse, par libération simultanée de facteur thromboplastique tissulaire, et d'activateur tissulaire du plasminogène. D'autre part, les blessures artériolaires et capillaires activent le facteur Hageman auquel on a reconnu la possibilité d'activer le système fibrinolytique.

Le plus souvent, la réaction fibrinolytique reste localisée à l'endroit de la thrombose sans aucune traduction biologique à distance : dans certains cas d'hyper coagulabilité grave, avec coagulation intra-vasculaire disséminée, la réaction fibrinolytique circulante est fréquente, parfois préoccupante, car elle ajoute son propre risque hémorragique à celui qui est lié à la consommation de certains facteurs d'hémostase (fibrinogène-plaquettes, VIII, V, II).

Le danger hémorragique d'une réaction fibrinolytique qui dépasse son but est lié à deux phénomènes :

- Destruction du caillot par protéolyse plasminique.

- Libération des produits de dégradation du fibrinogène (PDF), fruits de la protéolyse : les PDF vont interférer efficacement, avec l'agrégation plaquettaire, la polymérisation des monomères de fibrine, certains facteurs de la coagulation.

Nous venons d'analyser sommairement les différents facteurs de l'hémostase. Nous allons prendre trois exemples destinés à montrer le rôle de ces facteurs in vivo.

I - Les plaques d'athérome, on le sait, se développent en des endroits privilégiés de l'arbre artériel; on les trouve essentiellement au niveau des bifurcations vasculaires, siège de turbulence sanguine. La plaque d'athérome survient sur une paroi infiltrée de lipides. Certains de ces lipides (acides gras saturés, lysolécithines) (36) (47) possèdent un fort pouvoir agrégant pour les plaquettes. Selon DUGUID, plus récemment MITCHELL (4I), les plaquettes sanguines adhèreraient, puis seraient incorporées dans la paroi artérielle. Le phénomène continu aboutit au cours des années à la sténose athéromateuse.

Notons que le phénomène d'endothélialisation du thrombus plaquettaire est parfaitement en accord avec les expériences de thrombopénie expérimentale (34-35).

2 - La sténose athéromateuse entraîne une stase d'aval, favorable au développement des réactions plasmatiques de la coagulation. Si pour une raison quelconque survient un syndrome d'hypercoagulabilité plasmatique, il n'y a qu'un pas à franchir, pour faire éclore un thrombus rouge occlusif. Son extension et sa disparition éventuelle (reperméabilisation) est fonction du degré de l'hypercoagulabilité et du pouvoir fibrinolytique général et local; l'endothélium vasculaire contient, en effet, des activateurs de la fibrinolyse.

3 - Ces deux exemples, tirés de l'étude anatomo-pathologique d'une thrombose artérielle, montrent que facteurs

vasculaire, plaquettaire et plasmatique ne peuvent être dissociés. Le problème, que nous étudions, est celui de l'hémostase post-opératoire. Dans ce cas, la physiologie de l'hémostase est fondamentalement anormale, car les différents facteurs sont sollicités simultanément.

. L'acte opératoire en effet lèse un grand nombre de vaisseaux et l'organisme s'en défend par une hémostase réactionnelle mettant en jeu l'ensemble des facteurs vasculaire, plaquettaire et plasmatique.

. Dans les heures qui suivent, les phénomènes infectieux, de résorbtion sanguine, de stase, contribuent à entretenir le déséquilibre de l'hémostase, lié à l'acte opératoire.

Ces réflexions sur l'intervention des facteurs de l'hémostase, au cours d'une intervention chirurgicale, nous amènent à étudier les modifications de ces facteurs, conduisant à l'état thrombophilique post-opératoire.

## 3°) MODIFICATIONS DES FACTEURS DE L'HEMOSTASE EN POST-OPERATOIRE CONDUISANT A L'ETAT THROMBOPHILIQUE

### A - Facteurs vasculaires

a) Il convient de tenir compte de l'état vasculaire préexistant à l'intervention. Il est bien évident que le malade, dont les artères sont riches en plaques lipidiques ou athéromateuses, présente un risque de thrombose supérieur à celui du sujet aux artères saines.

b) Au cours de l'intervention, les incessantes plaies artériolo-capillaires favorisent la mise en contact du secteur extra et intra-vasculaire, la mise en disponibilité du collagène sous endothélial. Outre les phénomènes plaquettaires, ce sont aussi ceux de la coagulation qui sont initiés.

c) Si un choc survient, l'acidose, la stase circulatoire, la vasoplégie favorisent la survenue d'une coagulation intra-vasculaire disséminée.

### B - Facteurs plaquettaires

a) Ici encore, il convient de considérer avec attention l'état du facteur plaquettaire avant l'intervention. Depuis IO ans, une littérature abondante est consacrée aux troubles du fonctionnement plaquettaire, au cours de la maladie artérielle et thromboembolique (7) (53) (29) (46) (I) (28) (38) (43). D'une manière générale, il existe dans ces maladies, une hyper-réactivité plaquettaire, cause ou conséquence de la maladie artérielle ou veineuse : quoi qu'il en soit, de tels sujets sont, bien entendu, plus enclins que d'autres à initier

une thrombose.

b) Dans le post-opératoire, il est courant d'observer une hyperfibrinémie. Il existe au laboratoire une relation entre l'hyper-adhésivité, l'hyper-agrégabilité plaquettaire et le taux de la fibrinémie.

c) Afin d'assurer l'hémostase de la plaie opératoire, il existe, indiscutablement, une consommation plaquettaire localisée et, par voie de conséquence, une production médullaire augmentée. Cette production médullaire dépasse souvent son but et il est courant d'observer, en post-opératoire, une hyperthrombocytose modérée. Cette hyper-consommation - hyperproduction engendre une population plaquettaire sensiblement plus jeune qu'en pré-opératoire. Dans ces conditions, ce sont des plaquettes riches en enzymes, et probablement très actives, qui sont alors en circulation.

C - Facteurs plasmatiques

Ce sont ceux dont les modifications se conçoivent le plus aisément : encore convient-il de schématiser ces modifications.

a) Dans l'immédiat, au cours même de l'intervention, les lésions artériolo-capillaires inévitables sont responsables

. de l'activation du facteur Hageman au contact des surfaces lésées.

. de la pénétration du facteur III tissulaire dans le secteur intra-vasculaire.

L'importance de ces deux phénomènes est liée au degré de difficulté technique de l'intervention chirurgicale.

b) Secondairement, au décours de l'intervention, deux phénomènes importants vont survenir :

. la résorbtion des hématomes, produits en cours d'intervention, engendre une hyperthromboplastinémie, car les érythrocytes sont riches en thromboplastine.

. Les phénomènes inflammatoires et infectieux post-opératoires se traduisent sur le plan biologique par l'augmentation de la fibrinémie. Or cette fibrinémie est le substrat de la coagulation; c'est aussi un cofacteur de l'agrégation plaquettaire et nous avons vu, que l'hyperfibrinémie engendrait une hyper-adhésivité et hyper-agrégabilité plaquettaire; ces deux phénomènes constituent, rappelons-le, les stades initiaux de la thrombose. Ces modifications sont pratiquement constantes dans toute intervention importante.

c) Dans certains cas peuvent survenir des incidents et accidents per et post opératoires. Nous voulons évoquer ici, le choc et le collapsus circulatoire de quelque origine que ce soit. HARDAWAY a montré qu'il existe dans ces états, des modifications de l'hémostase liées à une coagulation intra-vasculaire disséminée, associée ou non à une fibrinolyse réactionnelle. Malgré l'hypocoagulabilité apparente, due à la consommation de certains facteurs de coagulation (I, VIII, V et plaquettes), ces malades sont, en fait, hypercoagulables, et cette hypercoagulabilité se manifestera lorsque les facteurs déprimés seront revenus à la normale.

d) Il est classique de décrire, dans les états d'hypercoagulabilité une augmentation du taux de l'accélérine et du facteur anti-hémophilique A. Il s'agit, en fait, de deux cofacteurs de la coagulation; la signification de l'augmentation de leur activité n'est pas claire et joue probablement un rôle secondaire dans le problème qui nous préoccupe.

Cette énumération des modifications des facteurs de l'hémostase en post-opératoire montre que l'opéré présente un équilibre hémostatique perturbé; il faut encore souligner que l'acte opératoire peut survenir sur un sujet dont l'hémostase est anormale. S'il est de règle actuellement, de dépister préventivement les candidats à l'hémorragie par un bilan d'hémostase élémentaire, il faut bien dire que le dépistage pré-opératoire des candidats à la thrombose n'est pas encore entré dans les moeurs.

## 4°) EXPLORATION BIOLOGIQUE DE L'ETAT THROMBOPHILIQUE

La plupart des tests courants d'hémostase ont été mis au point pour dépister les déficits congénitaux ou acquis des différents facteurs plasmatiques de la coagulation.

Depuis quelques années, on connait un certain nombre de tests nouveaux, explorant chacun, un des nombreux aspects de la tendance thrombogénique.

Il faut d'emblée préciser les deux points suivants :

- Il n'existe pas de test global explorant l'état thrombophilique. On est donc obligé de mettre en oeuvre une batterie de tests complémentaires ou se contrôlant les uns les autres.

- On ne peut jamais retirer une certitude de ces bilans d'hémostase, mais seulement un faisceau d'arguments qui donne une forte probabilité de survenue d'une thrombose.

Ce faisceau d'arguments est suffisant pour indiquer un traitement prophylactique de la thrombose. Nous indiquerons seulement les tests actuellement réalisés ou réalisables dans le cadre d'un bilan d'hémostase de routine compatible avec les impératifs d'un service hospitalier toulousain.

### A - Tests explorant le facteur vasculaire

Il n'existe pas de test explorant le facteur vasculaire de l'hémostase, dans l'optique d'une tendance thrombogénique. Les tests de résistance capillaire permettent seulement d'apprécier la fragilité capillaire. L'examen clinique et paraclinique du malade et de ses antécédents doit suffire à ré-

pondre aux questions que l'on se pose à ce sujet.

Rappelons cependant les travaux de Bouissou et coll. (2I) sur les corrélations qui existent entre la structure du collagène sous cutané et l'importance et le siège des lésions artérielles athéromateuses.

B - Tests explorant le facteur plaquettaire

Ils ont connu un essor tout à fait remarquable ces dernières années.

a) Numération plaquettaire

Elle fait partie de tout bilan d'hémostase complet. Théoriquement, une thrombopénie engendre une hypocoagulabilité, une thrombocytémie engendre une hypercoagulabilité. En fait, il peut exister des thrombopénies dites de consommation avec hypercoagulabilité et des thrombocytémies avec tendance hémorragique, par déficit d'une fonction plaquettaire (thrombocytémies des syndromes myélo-prolifératifs). Ces cas sont rares et on possède d'autres moyens pour les dépister.

Retenons cependant que le chiffre plaquettaire est le résultat d'une destruction périphérique par sénescence ou d'une consommation dans les états de thrombose. Dans ces conditions, à chiffre de plaquette égal, l'âge moyen plaquettaire peut être plus jeune chez les sujets thrombotiques. Or, plus une plaquette est jeune, plus elle est riche en enzymes, plus elle est active dans les phénomènes d'hémostase primaire. Ces notions nouvelles ont été suggérées par les travaux isotopiques de survie plaquettaire (Abrahamsen) et ceux concernant

les populations plaquettaires (Booyse-Rafelson). S'il n'est pas possible de réaliser en routine, une étude de la durée de vie des populations plaquettaires, on peut, sur un échantillon de sang donné, apprécier l'importance de l'adhésivité et de l'agrégabilité des plaquettes.

b) Adhésivité plaquettaire

Parmi les nombreuses techniques décrites, retenons celles de Salzmon, Raby, Bowie. Le principe général est très simple : on fait passer une quantité donnée de sang, sous un débit constant, à travers une colonne de billes de verre standardisée. On réalise un compte plaquettaire avant passage et après passage. On se rend compte que 30 à 40 % des plaquettes ont été retenues dans la colonne.

Cet index d'adhésivité, dont les normes doivent être établies pour chaque laboratoire, augmente dans les états thrombophiliques. Selon RABY, un des facteurs de variabilité des résultats est la fibrinémie.

c) Agrégation plaquettaire

Ce test consiste à étudier en fonction du temps l'intensité de l'agrégation induite par des réactifs, tels que l'ADP, l'adrénaline, le collagène. L'apparition des agrégats plaquettaires, dans le plasma testé, est responsable d'une diminution de la densité optique de ce plasma. Les variations de densité optique sont enregistrées avec un photomètre.

A dose de réactif égale, la rapidité et l'intensité de l'agrégation sont un reflet de l'état thrombophilique.

Cette hyperexcitabilité plaquettaire, que l'on

doit s'attendre à trouver en post-opératoire, peut aussi s'exprimer par un raccourcissement du temps de saignement. Pratiqué sur une grande série d'individus d'âges différents (I), le temps de saignement (méthode d'IVY) se raccourcit avec l'âge et chez les malades diabétiques prédisposés à la thrombose. Cependant, si le temps de saignement demeure valable sur le plan statistique, il reste difficile à interpréter chez un individu donné.

C - Tests explorant les facteurs plasmatiques

a) Fibrinémie

C'est le seul facteur de la coagulation que l'on puisse directement apprécier par son poids. Chez le sujet normal, il varie entre 2,5 et 4 grammes par litre; Dans le post-opératoire, il augmente constamment, et peut atteindre jusqu'à 8 à IO grammes par litre.

Dans certains cas, il faut savoir interpréter la fibrinémie en fonction du taux pré-opératoire, voire en fonction du taux probable qu'elle devrait atteindre. Ainsi, une fibrinémie normale ou abaissée dans le cadre d'un syndrome infectieux ou thromboembolique post-opératoire doit faire évoquer une consommation anormale de fibrinogène.

b) Temps de céphaline-kaolin

C'est un test de coagulabilité globale, explorant l'ensemble des facteurs de l'hémostase plasmatique. Il diffère cependant du temps de Howell pour les raisons suivantes :

- il se pratique sur du plasma déplaquetté par

centrifugation : les plaquettes sont remplacées par la céphaline-kaolin qui standardise en quelque sorte le facteur plaquettaire.

- c'est d'autre part, un test précis dont la lecture se fait avec une échelle de l'ordre de la seconde, alors que le temps de Howell se lit toutes les I5 secondes.

- Pour les raisons exposées plus haut, le temps de céphaline-kaolin est normal en cas de thrombopénie pure, alors que le temps de Howell est allongé.

L'expérience montre que le temps de céphaline-kaolin est souvent plus court de 5 à IO secondes chez un malade hypercoagulable que chez un témoin normal.

c) Le thrombo-élastogramme

C'est actuellement le meilleur test explorant l'hyper-coagulabilité plasmatique.

Son principe a été décrit par HARTERT en I948 : son interprétation a été approfondie par MARSCHAL, LEROUX et SAMAMA. Son application au diagnostic biologique de l'hypercoagulabilité a été développée par Raby.

I) Principe du thrombo-élastogramme

Le thrombo-élastogramme est donné par un thrombo-élastographe dont les structures essentielles sont les suivantes :

a - une platine chauffante à 37° supporte une cuve en acier poli destinée à recevoir le sang exploré. Le bloc platine-cuve est animé, dans le plan horizontal, d'un mouvement oscillatoire périodique dont l'amplitude est de 4°45'.

b - un cylindre, exactement calibré, plonge dans cette cuve, de telle manière que l'espace séparant piston et cuve soit constant. Le cylindre est suspendu à un fil de torsion auquel est fixé un miroir.

c - le dispositif d'enregistrement comporte une source lumineuse, le miroir réflecteur, un système photographique continu dont la bande se déroule à la vitesse de deux mm/minute.

Le test consiste à mettre du sang total dans l'ensemble cuve-piston, puis à le recalcifier. L'apport de calcium déclenche la coagulation. Au cours des premières minutes, le sang encore liquide ne transmet pas les mouvements de la cuve au piston enregistreur. Le tracé est rectiligne. Secondairement, apparaissent les premiers filaments de fibrine qui solidarisent progressivement les mouvements de la cuve et du piston. Les oscillations d'amplitude croissante sont traduites sur le tracé par l'écartement des deux branches du diapason.

2) Analyse d'un tracé normal

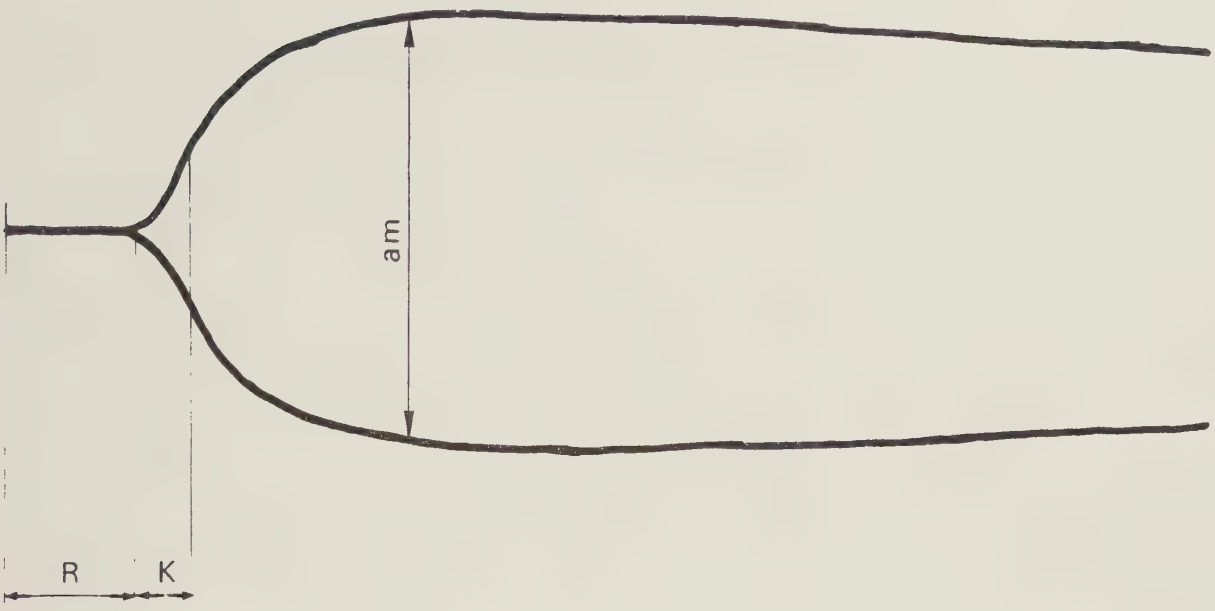
Le tracé résultant de l'examen a la forme d'un diapason qui est la représentation dynamique de la formation d'un caillot.

On décrit 3 constantes dans un thrombo-élastogramme.

r : c'est la mesure du segment rectiligne initial entre son début et l'endroit où les deux branches courbes ont un écartement de I mm.

k : c'est la distance comprise entre la fin

# THROMBOELASTOGRAMME




. Constantes longitudinales -

| | | |
|---|---|---|
| Temps de thromboplastinoformation : | R | 14 à 20 mm |
| Temps de formation du caillot : | K | 15 mm |

. Constante transversale -

| | | |
|---|---|---|
| Amplitude maxima. | Am | 55 à 65 mm |

. Indice du potentiel thrombodynamique IPT $\frac{100\ am\ /100 - am}{K} = 5 \text{ à } 9$

de r et un axe vertical passant par l'endroit où les deux branches courbes ont un écartement égal à 20 millimètres.

am : c'est l'amplitude maximale des deux branches du diapason.

r et k constituent les constantes longitudinales. Lorsque l'examen est pratiqué sur sang total, elles mesurent respectivement I7 mm et I5 mm, soit au total 32 mm. Ces chiffres sont étonnamment reproductibles d'un témoin à un autre témoin. R et k sont représentatifs des phénomènes globaux de la coagulation (thromboplastinoformation, thrombinoformation, fibrinoformation). Etant donné que le papier de l'enregistreur se déroule à 2 mm/minute, r + k équivalent à I6 minutes, soit un peu plus qu'un temps de coagulation en tube sur sang natif.

"am" mesure les propriétés mécaniques du caillot. Ces propriétés varient proportionnellement au chiffre des plaquettes, au taux de la fibrinémie, à l'abaissement de l'hématocrite.

Normalement, il est égal à 48 mm.

3) Hypercoagulabilité et thrombo-élastogramme

Avec Raby, on peut distinguer : l'hypercoagulabilité chronométrique et l'hypercoagulabilité structurale.

. L'hypercoagulabilité chronométrique traduit l'accélération dans le temps des processus enzymatiques de la coagulation. Elle s'exprime sur le TEG par le raccourcissement des constantes longitudinales.

. L'hypercoagulabilité structurale traduit

la propriété qu'a le sang de fabriquer des caillots plus volumineux, plus solides et plus résistants aux enzymes lytiques. Elle s'exprime par le rapport EMX/K ou indice de potentiel thrombodynamique (IPT)EMX = IOO am/IOO-am. L'IPT est compris, chez le sujet normal, entre 5 et 9. Etant donné que am et k varient toujours en sens contraire, IPT représente un indice très sensible qui peut, dans certains cas, dépasser IOO. Un IPT inférieur à 5 traduit une hypocoagulabilité structurale contre indiquant le traitement anti-coagulant.

Le plus souvent, hyper-coagulabilité structurale et chronométrique sont associées. Dans certains cas, il existe des dissociations que l'on peut schématiser de la manière suivante :

. Hypercoagulabilité chronométrique et hypocoagulabilité structurale. Ceci évoque une hypercoagulabilité d'une importance telle, que certains facteurs ont été consommés, notamment plaquettes et fibrinogène (coagulopathies de consommation).

. Hypocoagulabilité chronométrique et hypercoagulabilité structurale. Cet aspect est fréquent au cours des traitements anti-coagulants par les anti-vitamines K agissant sans modifier plaquette et fibrinogène. Cet aspect peut aussi traduire une erreur technique (prélèvement de l'échantillon sanguin, son transport, le délai au bout duquel l'examen est réalisé).

Nous venons ainsi de décrire les différents éléments du syndrome plasmatique d'hyper-coagulabilité. Le laboratoire se propose de donner une réponse chiffrée à la question que se pose le clinicien en post-opératoire. Pour cela,

on réalise un test fondamental : le thrombo-élastogramme. Ses différentes constantes sont contrôlées par :

. le temps de céphaline-kaolin dont le raccourcissement suit, en général, l'hypercoagulabilité chronométrique exprimée par r.

. la numération plaquettaire et la fibrinémie dont les variations sont responsables de la coagulabilité structurale (IPT).

Dans certains cas rares, le syndrome d'hypercoagulabilité se complique d'une coagulopathie de consommation. Le problème biologique est alors différent.

D - Le cas particulier de la coagulopathie de consommation.

Il nous semble indispensable d'exposer un bref rappel de physiopathologie afin de comprendre la signification d'une coagulopathie de consommation.

I) Rappel physiopathologique

Le syndrome biologique de la coagulopathie de consommation se rencontre au cours du syndrome clinique de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD).

Le taux plasmatique des facteurs de la coagulation est la résultante d'un certain équilibre entre leur production hépatique et leur consommation périphérique au lieu même du thrombus. Ceci est particulièrement vrai pour les plaquettes et les 4 facteurs plasmatiques consommés intégralement au cours de la coagulation, c'est-à-dire non retrouvés dans le sérum :

fibrinogène, prothrombine, accélérine, facteur anti-hémophilique A.

Lorsque le syndrome biologique d'hypercoagulabilité devient trop important, il peut se compliquer de coagulation intra-vasculaire disséminée, avec consommation progressive des facteurs plasmatiques décrits. Secondairement, l'organisme réagit pour se défendre contre les microthromboses en exaltant le système fibrinolytique.

Ainsi schématiquement, la CIVD évolue en 3 phases.

a) Phase prémonitoire d'hyper-coagulabilité.

Nous avons déjà étudié ses caractéristiques biologiques. Ajoutons qu'à côté du fibrinogène constamment élevé, le V et surtout le VIII sont à un taux très élevé. Cette phase peut être plus ou moins longue. Parfois elle est si courte qu'on ne la saisit pas. C'est le cas des coagulations intra-vasculaires consécutives à une transfusion incompatible, où la libération intra-vasculaire de thromboplastine erythrocytaire déclenche une CIVD expérimentale.

b) Phase de consommation des facteurs.

Progressivement, la consommation périphérique est supérieure à la production hépatique. Dans ces conditions, on assiste à une normalisation, puis une diminution des facteurs consommables au cours de la coagulation. Voilà pourquoi, un taux normal ou légèrement abaissé de fibrinogène, dans un post opératoire difficile, où l'on craint la thrombose, n'est pas un argument contre cette hypothèse.

Si la cause qui a donné naissance à la CIVD persiste, on aboutit très vite à une diathèse hémorragique ca-

ractérisée par : thrombopénie, hypofibrinogénémie, abaissement modéré des facteurs II, V et VIII.

Il est essentiel de comprendre que cette diathèse hémorragique cache, en fait, ce que Raby appelle une hypercoagulabilité potentielle.

c) Phase de fibrinolyse réactionnelle

Mécanisme naturel de défense, cette fibrinolyse vient, en fait, compliquer le tableau clinique et biologique : effectivement, du fait de la digestion de la fibrine et du fibrinogène par la plasmine, sont libérés des produits de dégradation de la fibrine (PDF). Les PDF luttent activement contre la coagulation et aggravent la diathèse hémorragique.

L'action des PDF s'exerce sur :

- les plaquettes comme inhibiteurs de l'agrégation.
- les facteurs V et VIII.
- la polymérisation des monomères de fibrine.

Ainsi se constitue un syndrome hémorragique lié à l'hypercoagulabilité, dont l'évolution ne peut être brisée que par un anti-coagulant puissant (Héparine).

2) Renseignements fournis par le Laboratoire dans le diagnostic de CIVD.

Le bilan biologique effectué par le laboratoire est complexe, ceci pour deux raisons :

- on ne connait pas, a priori, le stade de la CIVD.

- les perturbations enregistrées sont nombreuses et il faut les analyser séparément.

a - Tests globaux

- temps de Howell et temps de céphaline-kaolin sont le plus souvent allongés. Ils ne permettent pas, à eux seuls, de déceler l'hypercoagulabilité car les facteurs nécessaires à l'extériorisation de cette hypercoagulabilité ont été consommés.

- TEG : il n'est utile que lorsqu'il montre l'image suivante : r court et am abaissé, c'est-à-dire hypercoagulabilité chronométrique et hypocoagulabilité structurale (par consommation des plaquettes et du fibrinogène).

b - Tests de transfert

Il en existe plusieurs : nous indiquons leur principe afin de permettre d'en saisir la signification. Le mélange d'un plasma témoin normal au plasma d'un malade atteint de CIVD permet de restaurer à un taux efficace les facteurs déprimés par la consommation. Dès lors, l'hypercoagulabilité potentielle peut s'exprimer et le mélange témoin-malade présente des temps de coagulation plus court que le témoin seul et, a fortiori, que le malade.

c - Tests analytiques

I) Le temps de Quick explore :

- les éléments du complexe prothrombinique, prothrombine vraie, convertine, stuart, accélérine.

- la fibrinoformation : action estérasique de la thrombine sur le fibrinogène avec formation de mono-

mères défibrinés, puis polymérisation de ces monomères. Le temps de quick est presque toujours perturbé au cours des CIVD parce que la CIVD altère l'accélérine, la prothrombine, le fibrinogène et la polymérisation des monomères de fibrine (action des PDF).

2) Dosage différentiel de certains facteurs de l'hémostase. Classiquement, on obtient un abaissement des facteurs suivants : prothrombine, accélérine, facteur anti-hémophilique A.

Dans de nombreux cas, il faut savoir s'en passer.

3) Fibrinoformation. La fibrinémie est normale ou abaissée : elle devrait être élevée dans le cadre d'une hypercoagulabilité. Elle doit s'interpréter en fonction de ce qu'elle aurait du être en fonction de l'état clinique.

. Le temps de thrombine est le plus souvent perturbé pour deux raisons :

l'abaissement de la fibrinémie

la présence d'une fibrinolyse avec des PDF qui interfèrent avec la polymérisation des monomères de fibrine.

. Le temps de reptilase est un temps de thrombine réalisé, en utilisant comme réactif, un venin de serpent. Alors que le temps de thrombine est allongé en présence d'héparine (action anti-thrombine de l'héparine) et en présence de PDF, le temps de reptilase n'est sensible qu'à l'action des PDF. Il donne donc des renseignements utiles dans l'exploration des malades sous héparine (circulation extra-corporelle).

4) Plaquettes

La numération plaquettaire est abaissée dans tous les cas de CIVD.

5) Fibrinolyse.

Il existe souvent, associée aux perturbations décrites, une fibrinolyse réactionnelle; c'est un excellent argument de diagnostic.

EN CONCLUSION

- Porter le diagnostic de CIVD est une lourde responsabilité, en raison de la sanction thérapeutique qui s'y rattache (héparinothérapie).

. certains cas sont faciles à reconnaître, ce sont les cas où le syndrome biologique est au complet.

. dans d'autres cas, il faut savoir se baser presque exclusivement sur l'hypofibrinémie relative ou absolue associée à la thrombopénie qui demeure le signe le plus constamment retrouvé. Toute thrombopénie insolite en post-opératoire doit faire rechercher les autres éléments du syndrome.

. en dernier ressort, l'arrêt des hémorragies sous héparine, la remontée du taux plaquettaire et du fibrinogène, constitue le meilleur critère a posteriori.

## 5°) LES ANTICOAGULANTS DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERCOAGULABILITE POST OPERATOIRE.

Après avoir étudié les facteurs de la coagulation, leurs modifications en post-opératoire, les renseignements fournis par le laboratoire dans le diagnostic de l'état thrombophilique, nous pouvons aborder le problème thérapeutique, c'est-à-dire parler des anti-coagulants.

Nous nous bornerons à analyser les deux grandes médications actuellement utilisées : héparine et anti-vitamines K.

Pour chacune, nous indiquerons le mode d'action et la surveillance biologique du traitement.

### A - HEPARINE

I - Nature : Les héparines sont des sels de sodium ou de calcium d'un mucopolysaccharide soufré de faible poids moléculaire (20.000) polymère de la glucosamine et d'acide d. glycuronique. La richesse de la molécule en groupes réducteurs explique son affinité pour les protéines plasmatiques. En particulier, l'héparine n'acquiert son pouvoir anti-coagulant qu'en se combinant avec un cofacteur plasmatique de nature protéique.

2 - Mode d'action :

A) Effets anti-coagulants

Ce sont les mieux connus et ils se manifestent à trois niveaux différents.

- l'héparine est une anti-thrombine d'activité immédiate; elle neutralise la thrombine avant qu'elle ne

puisse transformer le fibrinogène en fibrine. Ceci montre que l'héparine est active dans toutes les formes d'hypercoagulabilité et quelles qu'en soient leurs causes, puisque en définitive, elles se manifestent par une production plus importante et plus rapide de thrombine.

- l'héparine possède une action dépressive sur la thromboplastinoformation. Cette action est moins puissante et moins immédiate que l'action anti-thrombique. Par ordre décroissant de sensibilité, sont déprimés :

. les facteurs Hageman et PTA (XI).
. les facteurs anti-hémophiliques A et B.
. l'accélérine.

- l'héparine présente un effet thrombocytodépresseur dans les thrombocytémies post-opératoires; elle réduit l'hyper-agrégabilité, ainsi que la richesse en facteur 3 plaquettaire.

- l'héparine favorise la fibrinolyse physiologique en concentrant les activateurs du plasminogène au niveau de la fibrine.

Ainsi l'héparine apparaît comme un anti-coagulant complet :

. action anti-coagulante immédiate
. action curative à long terme sur la plupart des facteurs d'hypercoagulabilité.

L'héparine est un anti-coagulant de sécurité parce qu'elle ne bouleverse pas l'équilibre naturel de la coagulation. Elle déprime l'hyperactivité de certains facteurs sans entraîner un déficit réel de ces facteurs. L'expérience

montre qu'un surdosage thérapeutique ne présente pas de grands dangers : en cas de besoin, il est toujours possible de neutraliser l'héparine par la protamine.

B) Autres effets de l'héparine

Ils sont moins bien connus que les effets de la coagulation :

- action anti-inflammatoire et antalgique
- action anti-histaminique
- action sur le squelette : l'héparinothérapie prolongée entraînerait une ostéoporose, un retard de consolidation des fractures.
- action sur le métabolisme lipidique.

L'héparine mobiliserait une lipoprotéine-lipase (facteur clarifiant) qui agit en hydrolysant les triglycérides en acides gras non estérifiés et en glycérol.

3 - Principes d'utilisation

. L'héparine s'administre par voie parentérale, soit en injection intra-veineuse continue ou discontinue, soit en injection sous cutanée.

. La meilleure solution est certainement l'injection IV continue, mais en l'absence de perfuseur à débit constant, elle se heurte à des difficultés pratiques non dénuées de danger (retard ou avance de la perfusion).

La voie IV discontinue, impose que l'on administre le produit toutes les 4 heures au minimum. Les injections toutes les 6 heures sont dangereuses pour deux raisons : elles imposent une dose élevée, donc réalisent une forte hypocoagula-

bilité momentanée : cette hypocoagulabilité ne dure pas jusqu'à l'injection suivante. Dans certains cas, il faut savoir administrer le produit toutes les deux heures.

La voie sous cutanée a simplifié considérablement le problème de l'héparinisation à long terme. L'utilisation d'un héparinate de calcium permet une résorbtion régulière du produit qui entraîne une courbe d'hypocoagulabilité en dôme efficace pendant I2 heures. Le rythme des injections sera, soit toutes les I2 heures, soit toutes les 8 heures. Dans certains cas très rares, on peut observer des bouffées d'héparinémie, alors que les doses administrées sont soigneusement calculées. Il faut incriminer alors, soit une injection techniquement défectueuse, soit un trouble de résorbtion du produit. La rareté de ces incidents confère à la voie souscutanée un intérêt indiscutable.

4 - Principes de surveillance

A) Nature de la surveillance

Elle comporte l'analyse de deux paramètres :

. un test de coagulabilité globale
. une notion approximative de l'héparine circulante.

Le test de coagulabilité globale réalisé est le temps de Howell pratiqué sur citrate. Quel que soit le degré d'héparinémie circulante, il montre le retentissement de cette héparinémie sur la coagulation.

Le thrombo-élastogramme peut remplacer théoriquement le temps de Howell. Cependant sa réalisation est plus longue, plus complexe et plus coûteuse : son interprétation est

délicate sous héparine.

Le temps de céphaline-kaolin n'a pas donné les résultats attendus. Son allongement est moins important que celui du temps de Howell et ne lui est pas proportionnel. Enfin le temps de coagulation global, sur sang natif, a le défaut d'être réalisé au lit du malade, dans des conditions de mesure souvent défectueuses.

L'héparine se mesure par le test du temps de thrombine à concentration variable dont le principe est le suivant. L'héparine, anti-thrombine, allonge le temps de thrombine. Si on concentre la solution de thrombine utilisée, progressivement le temps de thrombine se normalise. De la concentration de thrombine nécessaire, on déduit une héparinémie approximative, dont la précision est suffisante pour le clinicien.

B) Interprétation des résultats

L'expérience montre qu'il n'y a pas de parallélisme rigoureux entre la dose d'héparine injectée, l'héparine circulante, le degré d'hypocoagulabilité. Ce phénomène mérite quelques commentaires.

I - Héparinémie chimique

L'injection d'une dose donnée d'héparine entraîne une concentration donnée du produit dans le plasma. Cette concentration dépend :

. de la masse sanguine
. de l'hématocrite
. de l'élimination rénale
. du facteur anti-héparine des plaquettes (facteur 4 plaquettaire).

2 - Héparinémie biologique

Cette concentration plasmatique d'héparine possède un effet anti-thrombique qui est lui-même fonction des facteurs suivants.

. Taux individuel du cofacteur plasmatique de l'héparine.

. Activité des anti-thrombines naturelles.

. Taux de certaines protéines plasmatiques qui déplacent l'héparine du complexe qu'elle forme avec son cofacteur (fibrinogène, par exemple).

. Température du malade, et pH sanguin. L'acidose s'oppose à l'action de l'héparine.

L'héparinémie fournie par le laboratoire exprime cette héparinémie biologique, c'est-à-dire la résultante anti-thrombique de l'héparinémie clinique.

3 - Hypocoagulabilité induite par l'héparine biologique

A héparinémie biologique égale, l'hypocoagulabilité induite sera d'autant moins importante que le sujet est plus hypercoagulable. Rappelons que l'hypercoagulabilité se traduit en dernier ressort par une production accrue de thrombine.

Au total :

. Les mêmes doses d'héparine injectées à des malades différents entraînent des héparinémies biologiques variables.

. Au début d'un traitement héparinique chez un malade fortement hypercoagulable, les doses adminis-

trées sont importantes. L'héparinémie biologique est appréciable (2 à 4 γ/ml) et pourtant le temps de Howell reste peu allongé.

. Au cours de l'évolution, l'effet curatif de l'héparine sur le fond de l'hypercoagulabilité abaisse le potentiel hypercoagulant du malade. Si les doses administrées restent les mêmes, progressivement le temps de Howell s'allonge. Au bout de quelques jours, on s'aperçoit que des doses quotidiennes moins importantes, engendrent une faible héparinémie biologique (de l'ordre de I γ ); mais cette petite héparinémie suffit à entraîner un allongement appréciable du temps de Howell. Ce phénomène constitue un critère de guérison. L'arrêt de l'héparinothérapie ne sera pas suivie du classique rebond d'hypercoagulabilité : celui-ci ne représentant, en fait, que l'apparition.

C) Le moment de surveillance

Il est décidé par l'utilisateur et il faut en tenir compte dans l'interprétation des résultats. Il dépend de la nature du renseignement qu'on désire obtenir, du produit utilisé, du rythme d'injection.

L'héparinate de calcium entraîne une héparinémie en dôme pendant I2 heures. Dans certains cas, il est préférable d'utiliser le rythme de 3 injections toutes les 8 heures. On a intérêt, dans ce cas, à contrôler le traitement au milieu de deux injections, au moment de l'héparinémie maximum.

L'héparine intra-veineuse discontinue entraîne une héparinémie en dents de scie. On a intérêt à connaître l'héparinémie et le temps de Howell résiduel avant l'injection suivante pour être sûr que la dose administrée protège le malade

pendant l'intervalle de deux injections.

Bien entendu, dans le second cas, on devra obtenir des héparinémies moindres que celles que l'on cherche à obtenir au cours du traitement sous cutané dans les conditions de surveillance que nous avons énoncées.

En définitive, l'héparine est un médicament d'efficacité remarquablement constante, à condition d'en connaître les principes d'administration et de surveillance.

## B - ANTI VITAMINES K (AVK)

### I) Nature

Les anti-vitamines K sont, soit des dérivés asymétriques de la 4 hydroxy coumarine ne possédant qu'un seul noyau coumarine (warfarine, coumadine, sintrom), soit des dérivés symétriques à deux noyaux coumarine (Dicoumarol, Tromexane), soit enfin des dérivés de l'indane dione (Pindione).

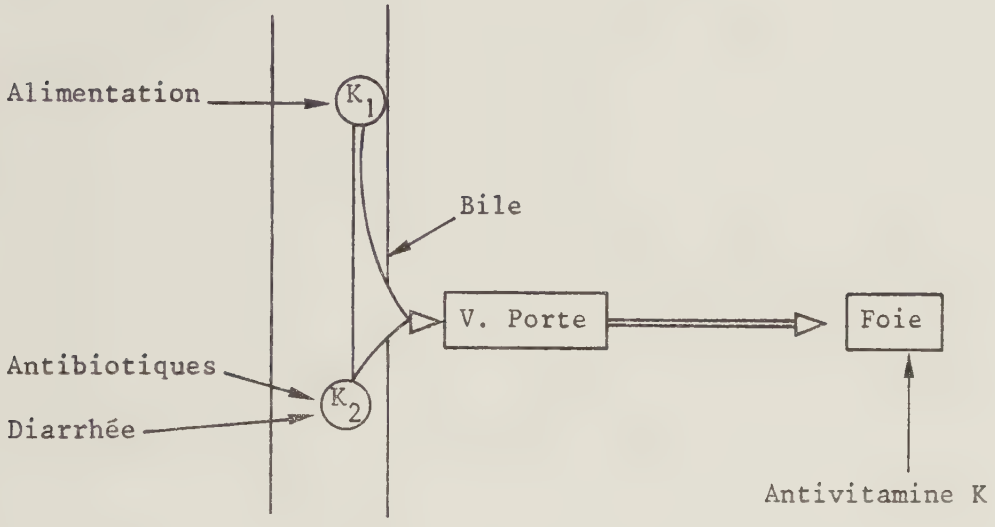
### 2) Mode d'action

Les anti-vitamines K (AVK) se substituent à la vitamine K dans la constitution d'une enzyme hépatique nécessaire à la synthèse de 4 facteurs de la coagulation. Prothombine proconvertine, facteur stuart, facteur anti-hémophilique B.

La prothrombine est un facteur presque totalement consommé au cours de la coagulation, mais il existe dans le plasma à un taux très largement un excès puisque la quantité de thrombine qui apparaît dans I ml de plasma peut coaguler 250 ml de plasma.

# METABOLISME DES VITAMINES K .

## FACTEURS SUSCEPTIBLES DE L'INFLUENCER




Pathologie intestinale
Pathologie biliaire
Pathologie portale
Pathologie hépatique

→ Vit. K.

Les facteurs convertine, stuart, anti-hémophilique B sont utiles aux thromboplastinoformations, mais ne sont pas consommés. Il faut un abaissement important du facteur anti-hémophilique B pour influencer efficacement la coagulation.

On remarquera que les AVK ne touchent aucun des facteurs incriminés dans la génèse de l'hypercoagulabilité. Comme le souligne Raby, le but du traitement est de compenser l'hyperactivité des facteurs de l'hypercoagulabilité, en abaissant le taux de certains facteurs qui n'en sont pas responsables. Ce but ne peut être atteint que dans la mesure où l'hypercoagulabilité n'est pas trop importante, au prix d'une altération de l'équilibre enzymatique de la thromboplastinoformation qui rend problématique les phénomènes de l'hémostase réactionnelle.

3) Principes d'utilisation

Le grand avantage des AVK réside dans leur administration par la bouche. Par contre, il existe une grande variation dans l'efficacité biologique de ces médicaments, en raison d'un certain nombre de facteurs qu'il convient d'énumérer.

A) l'absorption digestive de la drogue est fonction de l'état de la muqueuse, de la rapidité du transit, etc..

B) l'utilisation au niveau de l'hépatocyte dépend du pouvoir de synthèse de chacun.

C) les causes d'altération du métabolisme de la vitamine K (alimentation, ictère par rétention) modifient la pharmacologie du médicament.

D) Certains médicaments ont un effet potentialisateur (anti-inflammatoires, aspirine) ou inhibiteur (barbituriques).

Ainsi il n'est pas possible de connaître la susceptibilité d'un individu donné, ce qui fait rejeter les doses de charge en début de traitement. Quand un sujet est équilibré, il ne le reste que dans la mesure où il mène une vie régulière, sans maladie intercurrente.

Par ailleurs, il existe un délai d'action qui varie de 24 à 48 heures, selon le médicament : ce même délai se retrouve à l'arrêt du traitement puisque l'effet hypocoagulant se poursuit 24 à 48 heures après la dernière prise.

4) Surveillance du traitement

Elle comporte l'interprétation de deux tests pratiqués simultanément.

- l'un explore les facteurs déprimés (test de sécurité).
- l'autre explore leur résultante sur la coagulation (test d'efficacité).

A) Les tests dits de sécurité

Ils explorent l'importance de l'impact des AVK sur les facteurs de la coagulation.

. le thrombotest d'Owren et le K test ont l'avantage d'explorer les 4 facteurs vitamine K dépendants. Leur réalisation est plus coûteuse et plus complexe que le temps de Quick.

. temps de Quick : Quick pensait que l'épreu-

ve qu'il venait de mettre au point mesurait l'activité de la prothrombine. La découverte ultérieure d'autres facteurs de l'hémostase a montré que le temps de Quick mesurait globalement ce que l'on a appelé les éléments du complexe prothrombinique, c'est-à-dire accélérine, convertine, stuart, prothrombine vraie; notons que les trois derniers facteurs sont touchés par les anti-vitamines K.

. On a enfin appris à reconnaître que les troubles de la fibrinoformation (que l'on explore par le temps de thrombine) modifiaient le temps de Quick en l'absence d'anomalie du complexe prothrombinique. Il faut toujours garder cette notion à l'esprit pour interpréter le temps de Quick.

Bien que le temps de Quick n'étudie pas le facteur anti-hémophilique B, sa simplicité explique son usage dans la surveillance des traitements AVK. On a, en effet, toujours la possibilité d'étudier séparément, l'activité des facteurs déprimés, y compris le facteur anti-hémophilique B.

Le temps de Quick se transforme en taux de prothrombine (appellation impropre) à l'aide d'une abaque tracée tous les jours au laboratoire.

La marge de sécurité thérapeutique est située entre 20 % et 40 %. Sauf en cas de résistance au médicament, ce qui est exceptionnel, on parvient toujours à abaisser les éléments du complexe prothrombinique dans cette zone.

B) Les tests d'efficacité

Ils explorent l'effet d'hypocoagulabilité induit par la dépression des 4 facteurs vitamine K dépendants. Il faut choisir parmi les 3 tests suivants :

. le temps de Howell qui est le plus complet et le plus simple des tests globaux d'hémostase.

. le temps de céphaline-kaolin : plus précis que le Howell, il a l'inconvénient de ne pas explorer les plaquettes.

. les constantes r et k du thrombo-élastogramme peuvent être utilisées : cependant la longueur de la technique exclue son utilisation à large échelle.

En pratique, Howell et céphaline-kaolin donnent le plus souvent des allongements concordants : il faut chercher à obtenir un indice d'hypocoagulabilité compris entre I,5 et 2. Cet indice s'obtient en calculant le rapport du temps de Howell du malade sur celui du témoin.

C) Interprétation des tests de surveillance

Le traitement est efficace lorsqu'un abaissement du taux de prothrombine de 40 à 20 % entraîne un allongement du temps de Howell compris entre I,5 et 2 fois celui du témoin.

. Dans certains cas, I/2 comprimé de médicament suffit à atteindre ce but; dans d'autres cas, il faut plus de deux comprimés. Si une dose minime du médicament suffit à entraîner un effondrement du taux de prothrombine, on a intérêt à vérifier les fonctions hépatiques du malade.

. A l'inverse, l'expérience d'un laboratoire qui surveille un grand nombre de traitements aux AVK montre qu'un grand nombre de traitements sont inefficaces. Dans ces cas, l'abaissement de la prothrombine à 20% - 40% laisse le Howell normocoagulable : cela veut dire que l'abaissement des facteurs vit K dépendants ne suffit pas à lutter contre les

facteurs d'hypercoagulabilité. Il faudrait théoriquement abaisser le taux de prothrombine entre 5 % et IO %; ces conditions sont inacceptables en clinique car on modifie profondément l'hémostase du malade qui devient incapable de réagir à aucune agression.

Au terme de cette étude sur les facteurs d'hypercoagulabilité et sur les deux thérapeutiques actuellement en vigueur, il ne s'agit pas de condamner telle ou telle thérapeutique, mais de bien préciser leurs indications et leurs mérites respectifs.

. Dans les cas où existe une hypercoagulabilité biologique, l'expérience montre que seule l'héparinothérapie est efficace dans l'immédiat, curative dans les jours qui suivent.

. Dans les cas où le malade est normocoagulable, ou légèrement hypercoagulable, il est légitime de traiter par les AVK à condition de surveiller le traitement toutes les semaines. Cette surveillance contrôle l'efficacité du traitement ou permet d'en constater l'inefficacité progressive, ce qui est une preuve indirecte d'hypercoagulabilité. Il est néanmoins probable que les anti-vitamines K retardent la survenue de l'hyper coagulabilité. Dans ces conditions, les AVK conservent une place utile dans le traitement préventif des récidives de maladie thrombosante.

Afin de vérifier l'argumentation biologique que nous venons de développer, nous allons exposer les résultats obtenus dans une série de I47 pneumonectomies traitées systématiquement au troisième jour par le tromexane, afin de

- prévenir la maladie thromboembolique post-opératoire.

Nous comparerons les résultats obtenus à ceux d'une autre série de malades pneumonectomisés, sans prévention médicamenteuse.

## DEUXIEME PARTIE

# ANTIVITAMINE K ET PREVENTION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE POST-OPERATOIRE

## P L A N

- Etude Statistique portant sur 2 séries de pneumonectomies

1 - Bases théoriques - Population étudiée - Méthode

2 - Bilan de I84 pneumonectomies sans traitement préventif

3 - Bilan de I47 pneumonectomies avec traitement préventif

4 - Commentaires.

## I - BASES THEORIQUES - METHODES

La pneumonectomie représente l'un des modèles cliniques les plus intéressants pour apprécier les résultats d'un traitement anticoagulant post-opératoire préventif :

I) C'est une intervention stéréotypée réalisée chez un malade en bon état clinique, non alité. Ses suites opératoires, généralement simples, ne posent guère de problèmes séméiologiques.

2) Il s'agit d'une intervention réglée, en dehors de l'urgence, permettant un bilan pré-opératoire précis, une préparation médicale et physiothérapique complète.

3) L'âge du pneumonectomisé le place dans la fourchette du traitement anticoagulant classique.

4) C'est l'intervention de chirurgie thoracique qui présente le risque thromboembolique le plus important (LE BRIGAND) (I07). La mortalité par accident thromboembolique oscille dans les séries non traitées entre 4 et 8 % pour les pneumonectomies pour cancer (I08).

5) Or l'absence de drain permet une mobilisation particulièrement précoce. L'hypercoagulabilité est donc le facteur essentiel de la maladie thromboembolique du pneumonectomisé.

6) Si le diagnostic d'un accident thromboembolique n'est pas toujours facile, il n'est guère pensable qu'une embolie puisse se produire chez un pneumonectomisé, si minime soit-elle, sans entraîner un tableau clinique éclatant; la pneumonectomie

ampute, en effet, 40 et 50 % du champ vasculaire pulmonaire, et malgré une adaptation immédiate du lit capillaire, une embolie pulmonaire sur poumon unique donne toujours un syndrome clinique grave. Elle est mortelle 3 fois sur 4.

7) Tout excès dans le traitement anticoagulant peut être enfin sanctionné par un accident hémorragique dans la loge de pneumonectomie qui représente une large surface soumise à une pression négative et dont l'hémostase spontanée reste précaire pendant les premières semaines post-opératoires.

Or, à Toulouse, dans ce type d'intervention, un traitement anticoagulant systématique aux anti-vitamines K est utilisé depuis I964.

En reprenant les données des pneumonectomies réalisées de I958 à I968, nous avons pu disposer de 2 séries de malades assez comparables :

Une première série (I958-I964) comprend I84 pneumonectomies sans traitement préventif.

Dans la deuxième série, formée de I47 malades pneumonectomisés de I964 à I968, tous les opérés ont reçu un traitement anticoagulant post-opératoire systématique à base d'anti-vitamine K (Tromexane). Celui-ci a été administré à la reprise du transit digestif, c'est-à-dire en général 48 à 72 heures après l'intervention. Les premiers malades ainsi traités recevaient une dose de charge initiale de 300 à 600 mg (I à 2 comprimés) suivie de la prise de I/2 comprimé 2 à 3 fois par jour. Ces doses de charge, bien que sans conséquences particulières, sont

abandonnées depuis I966 au profit d'une posologie uniforme de 300 à 450 mg répartis en 2 prises par 24 heures. Cette dose est maintenue, réduite ou augmentée en fonction des contrôles biologiques (taux de prothrombine et temps de Howell) réalisés 48 heures après la première série et répétés deux fois par semaine jusqu'à ce que la posologie soit réduite progressivement (8 à IO jours). Les critères de sécurité et d'efficacité demandés par ce traitement correspondaient aux taux classiques : taux de prothrombine supérieur à 20 %, temps de Howell égal ou supérieur à I fois et demie le temps du témoin. Notons d'emblée que si le taux de sécurité a été parfois dépassé, le temps de Howell de ces malades n'a pratiquement jamais pu être amené à un allongement supérieur à I5 ou 30 secondes par rapport au témoin.

Pour apprécier les avantages et les inconvénients de ce traitement, nous avons recherché dans chaque série :

- Tous les accidents ou incidents thromboemboliques ou hémorragiques. Nous avons de plus noté dans la deuxième série les cas où malgré l'absence de complication hémorragique, le taux de prothrombine paraissait dangereusement abaissé ( I5 %).

Nous avons cependant écarté de cette enquête, les accidents survenus dans les trois premiers jours post-opératoires. Ces 3 premiers jours ne sont pas, en effet, couverts par le traitement prophylactique dont l'effet ne peut se faire sentir que 24 h à 36 h après le début, c'est-à-dire au plus tôt le quatrième jour.

Aux chiffres retirés de cette étude statistique, nous avons annexé dans cette 2ème partie les observations des acci-

dents hémorragiques de la série B et tous les cas où nous avons évoqué la possibilité d'un accident de type thromboembolique, en leur rattachant 2 accidents artériels qui rentrent dans le cadre de l'hypercoagulabilité. Cet exposé des observations, aussi bref soit-il, vient alourdir cette deuxième partie. Nous avons pensé cependant qu'il était utile de les rédiger.

- Car l'étude des troubles biologiques de la crase sanguine au cours des accidents hémorragiques sans anti-vitamine K nous permettra de montrer que ces accidents s'accompagnent pratiquement toujours d'une distorsion grave de l'hémostase.

- Car le diagnostic d'un accident thromboembolique n'est pas toujours facile, que l'erreur soit, par excès ou par défaut :

. Dans les thromboses périphériques, la fréquence de l'embolie révélatrice (40 %) illustre les erreurs par défaut, mais le risque d'excès n'est pas moindre. Aussi nous sommes-nous efforcés de réunir au moins 2 critères cliniques, attachant une importance particulière aux signes locaux, au test thérapeutique par l'héparine.

. L'embolie pulmonaire est certes moins sujette à caution. Il est peu vraisemblable qu'elle passe inaperçue chez le pneumonectomisé où 3 fois sur 4 elle est mortelle. Par contre, l'erreur par excès est là encore possible et nous ne disposons pas de vérification systématique. Aussi en dehors des cas vérifiés, n'avons-nous retenu que les cas où la brutalité de l'accident et ses caractères cliniques ne laissaient guère de doute.

Notons enfin, pour être complet, que quelques observations de la première série concernent des cas non traités après I964 et qu'à l'inverse, nous avons reclassé dans la deuxième série, quelques observations antérieures à I964 où un traitement anticoagulant systématique, souvent justifié par un trouble du rythme cardiaque, avait été institué.

## II - BILAN DE LA PREMIERE SERIE - SERIE A

L'étude de la première série de I84 malades dépourvus de traitement anticoagulant doit servir de base comparative :

SEXE : Cette série ne comprend qu'un nombre limité de femmes : I9.

AGE DES OPERES :

| | |
|---|---|
| Moins de 40 ans : | I7 |
| 40 à 50 ans | 27 |
| 50 à 60 ans | I05 |
| + de 60 ans | 35 |

Plus de la moitié des malades ayant du être pneumonectomisés ont entre 50 et 60 ans.

ETIOLOGIE :

| | |
|---|---|
| - Epithélioma épidermoide | I0I |
| - Tuberculose, poumon détruit excavé le plus souvent | 30 |
| - Epithélioma anaplasique | I5 |
| - Tumeur bénigne | 5 |
| - Sarcome | 3 |
| - Cancer métastatique divers (sein, digestif, glandes séminales, ....) | I5 |

Quinze cas sont représentés par des affections diverses, non néoplasiques, tels que bronchectasies, aspergillose, emphysème diffus, silicose, silico-tuberculose.

TYPE DE L'INTERVENTION

Ces I84 opérés ont nécessité :

Une pneumonectomie intrapéricardique : 5 fois
Une pneumonectomie transpéricardique : 48 fois
Une pneumonectomie extra péricardique : I3I fois.

OBSERVATIONS CLINIQUES DES COMPLICATIONS

Observation n° I

Monsieur CHAR... Marcel, 54 ans, subit le II Mai I964, une pneumonectomie droite extra-péricardique pour un épithélioma épidermoide différencié de la bronche intermédiaire.

Les suites opératoires sont simples. Il se lève dès la 36ème heure. Il est apyrétique dès le 3ème jour.

Le 22 Mai I964, il présente brutalement un syndrome asphyxique et meurt en quelques minutes.

La vérification n'est pas possible.

Conclusion : Pneumonectomie droite extra-péricardique. Embolie vraisemblable au IIème jour post-opératoire sans signe de phlébite périphérique et sans aucun prodrome.

Observation n° 2

Madame SAL... Victoria, âgée de 56 ans, subit le I8 Octobre I963, une pneumonectomie droite extra-péricardique pour un épithélioma épidermoide de la bronche lobaire supérieure.

Les suites opératoires sont compliquées le 2I Octobre d'une chute tensionnelle qui cède à une perfusion d'hydrocortisone.

Les suites vont être, dès lors, simples jusqu'au 27 Octobre.

Le 26 Octobre, une ponction nécessitée par la montée du niveau liquide dans l'hémithorax ramène 500 ml d'un liquide sero-hématique.

Le 27 Octobre, le diagnoctic de phlébite est évoqué sur

l'apparition d'une douleur brutale dans le mollet droit, sans oedème et sans autre signe de la série thromboembolique. La température est normale; la douleur cède rapidement à une infiltration intra-artérielle de scurocaïne associée à une infiltration lombaire et à la phényl-butazone (I suppositoire matin et soir).

Le 28 Octobre I963, la température est toujours normale, la douleur a disparu. Il n'existe aucun signe de la série veineuse au niveau de la jambe droite.

Le 2 Novembre I963, dècès brutal dans un tableau asphyxique, en quelques minutes.

A la vérification, il existe une embolie pulmonaire massive du côté gauche, une phlébite de la jambe droite, des métastases dans le poumon gauche et dans le rein, un fibrome utérin et un kyste ovarien.

Conclusion : Embolie pulmonaire massive survenant au I3ème jour post-opératoire après un épisode douloureux de la jambe droite chez une malade pneumonectomisée pour épithélioma bronchique épidermoide.

Observation n° 3

Madame ABA... Rose, âgée de 58 ans, subit le 26 Août I964 une pneumonectomie gauche extra-péricardique pour un épithélioma anaplasique à grandes cellules avec envahissement ganglionnaire péri-hilaire.

Les suites opératoires sont extrêmement simples. La malade se lève dès le 2ème jour. Elle est apyrétique et présente sur le plan cardio-respiratoire deux petits épisodes de tachya-

rythmie le 4ème et le 5ème jour.

A partir du 6 Septembre I964, Madame ABA... devient subfébrile à 38° le soir, sans qu'il y ait d'explication infectieuse à cette température. La paroi est normale. Une ponction de l'épanchement montre que celui-ci est stérile.

Le 9 Septembre I964, brutalement, elle présente un arrêt cardiaque irrécupérable.

Conclusion : Décès brutal au I3ème jour d'une pneumonectomie gauche, après un épisode fébrile à partir du IOème jour; embolie pulmonaire vraisemblable.

Observation n° 4

Madame ASS... Eugénie, âgée de 67 ans, subit le I9 Mars I959 une pleuro-pneumonectomie pour poumon détruit tuberculeux.

Les suites opératoires immédiates sont simples.

Le 5 Avril I959, épisode douloureux abdominal de courte durée sans aucun autre signe, pas de trouble du transit, pas de signes urinaires.

Le 9 Avril : nouvel épisode douloureux abdominal qui s'accompagne d'un accident dyspnéique, la malade est en même temps sub-fébrile à 37°8 le soir.

Le I2 Avril I959, collapsus brutal et décès.

A la vérification : il existe une thrombose de la veine iliaque gauche, mais on ne trouve pas dans le poumon restant de foyers d'infarctus; il existe par contre une broncho-pneumonie bacillaire du lobe supérieur droit avec oedème du lobe inférieur.

Conclusion : Pleuropneumonectomie pour poumon détruit

tuberculeux; évolution contro-latérale. Décès brutal par collapsus avec broncho-pneumonie bacillaire et thrombose de la veine iliaque gauche, sans infarctus macroscopique. Accident embolique possible.

Observation n° 5

Monsieur MOR... Jean, âgé de 55 ans, sans antécédents particuliers, subit le 30 Avril I963, une pleuro-pneumonectomie gauche pour un épithélioma épidermoide différencié de la bronche lobaire inférieure gauche.

Les suites opératoires sont troublées par un encombrement broncho-alvéolaire qui cède au traitement symptomatique (saignée, corticoides, diurétiques).

Le 25 Mai, deux jours avant son départ, le malade présente brutalement une chute sans perte de connaissance suivie d'une hémiplégie gauche avec paralysie faciale et troubles respiratoires qui nécessitent une trachéotomie et son transfert en réanimation respiratoire où le malade décèdera le 28 Mai I963.

Conclusion : Ramollissement cérébral par embolie artérielle vraisemblable survenant le 25ème jour post-opératoire.

Observation n° 6

Monsieur CAR... Antoine, âgé de 68 ans, subit le I9 Octobre I960, une pleuropneumonectomie gauche extra-péricardique pour un épithélioma épidermoide différencié de la bronche lobaire supérieure gauche.

Les suites opératoires immédiates sont troublées par une hypersécrétion bronchique avec encombrement, dyspnée, cyanose et tachycardie qui cèdent au traitement symptomatique (corticoides,diurétiques,broncho-aspiration).

Sur le plan électrique, cet encombrement bronchique s'accompagne d'une hypertrophie auriculaire droite.

Le 27 Octobre I963, le malade présente brutalement un point de côté de la base droite avec une tachycardie; sa température reste cependant normale.

On évoque le diagnostic d'une embolie pulmonaire, bien qu'il n'existe aucun signe périphérique de thrombose; le malade est mis sous héparine 400 mg pendant trois jours, puis sous Tromexane I comprimé I/2 par jour.

L'état cardio-respiratoire ne s'améliorant pas, le malade est trachéotomisé le 29 Octobre; cette trachéotomie sera conservée jusqu'au IO Novembre, avec une amélioration progressive de l'état respiratoire;

Enfin le 24 Novembre I960, des signes de thrombo-phlébite apparaissent au niveau du membre inférieur gauche avec une douleur au mollet et un oedème de la cheville, ceci sous traitement anti-coagulant; le traitement au Tromexane est majoré à 2 comprimés I/2 par jour pendant 8 jours; les signes de phlébite disparaissent progressivement sans séquelle et sans nouvel incident pulmonaire.

Le malade quitte le service le I2 décembre.

Conclusion : Pleuropneumonectomie gauche extra-péricardique compliquée d'un encombrement bronchique post-opératoire. Un épisode embolique est évoqué sur un point de côté brutal le 8ème jour post-opératoire; malgré un traitement au Tromexane à un comprimé I/2 par jour, phlébite du membre inférieur gau-

che le 33ème jour post-opératoire chez un malade dont l'état cardio-respiratoire a nécessité une trachéotomie et une immobilisation au lit prolongée. Guérison sous Tromexane.

Observation n° 7

Monsieur TAR... Jean, âgé de 56 ans, subit le 5 Mars I959, une pneumonectomie droite trans-péricardique pour un épithélioma épidermoide différencié de la bronche lobaire intermédiaire droite.

Les suites opératoires sont extrêmement simples. 2 ponctions évacuatrices seront cependant nécessaires.

Le I2 Mars I959, à I6 heures, sans aucun prodrome chez ce malade apyrétique et qui s'est levé depuis le 3ème jour post-opératoire, apparaît un violent point de côté gauche avec une gêne respiratoire qui cède à un traitement symptomatique. Dans la nuit, un nouvel épisode de gêne respiratoire avec cyanose, agitation, angoisse et sueurs en même temps qu'apparaît une douleur de la plante du pied droit; le diagnostic d'embolie est évoqué; le malade est mis sous héparine 75 mg x 4 à partir du IO Mars I959, puis sous Tromexane 2 comprimés par jour à partir du I2 Mars I959.

Il quittera le service avec ce traitement, guéri sur le plan fonctionnel le 7 Avril I959.

Conclusion : Episode douloureux et dyspnéique apparu le 7ème jour post-opératoire. Accident thrombo-embolique évoqué sans preuve formelle.

Observation n° 8

Monsieur FLO... Henri, âgé de 54 ans, subit le Ier Mars I963 une pneumonectomie gauche trans-péricardique pour un épithélioma épidermoide différencié de la bronche lobaire inférieure avec extension ganglionnaire importante.

Les suites opératoires immédiates sont simples. Le 3ème jour, alors que le malade se levait, il était apyrétique; des signes d'hypersécrétion bronchique apparaissaient et cédaient à un traitement symptomatique.

Le IO Mars I963, une douleur au mollet gauche accompagnée d'un oedème malléolaire et d'un petit fébricule amène à placer ce malade sous traitement anti-coagulant : Tromexane 2 comprimés/jour.

Le I8 Mars, épisode cardio-respiratoire avec polypnée, hypersécrétion bronchique récidivante,anxiété et sur le plan électrique une arythmie par fibrillation auriculaire. Les signes cliniques cèdent très rapidement à un traitement symptomatique associant diurétique, saignée et cédilanide.

Les suites vont être dès lors simples et le malade sortira le 30ème jour post-opératoire. Il restera sous Tromexane (2 comprimés/jour).

Conclusion : Thrombo-phlébite du membre inférieur gauche. Episode embolique vraisemblable le I7ème jour post-opératoire.

Observation n° 9

Monsieur PIN... Pierre, âgé de 5I ans, subit le II Janvier I963, une pleuropneumonectomie gauche pour un épithélioma de la bronche souche gauche épidermoide.

Les suites opératoires sont extrêmement simples sur le

plan local et il présente à partir du 3ème jour post-opératoire une fièvre oscillant entre 37° le matin et 38° le soir, sans aucun signe de la série infectieuse; paroi normale, liquide stérile. Aucun signe de phlébothrombose périphérique.

Un traitement anti-coagulant est cependant entrepris devant la persistance de la fièvre à partir du IOème jour post-opératoire : IOO mg d'héparine I.V. Toutes les 6 heures jusqu'au I4ème jour, puis relayée par le Tromexane (2 comprimés par jour). Dès la deuxième injection d'héparine, la courbe thermique redevient normale.

Conclusion : Pleuropneumonectomie gauche. Fièvre persistante cédant à l'héparine.

Observation n° IO

Monsieur VANU... Georges, âgé de 62 ans, subit le 7 Août I964 une pneumonectomie gauche extra-péricardique avec résection extra musculopériostée d'une zone pariétale adhérente.

Les suites opératoires immédiates sont simples.

Le I4 Août I964, des signes de phlébite apparaissent au niveau du membre inférieur gauche avec fébricule et tachycardie sans aucune modification de l'état cardio-respiratoire.

Le malade est placé sous héparine : IOO mg toutes les 6 heures pendant 5 jours, puis sous Tromexane à partir du I7 Août I964 et jusqu'au 26 Septembre.

Il sortira le 26 Septembre I964 sans aucune séquelle de sa phlébite.

Conclusion : Phlébite du membre inférieur gauche surve-

nant le 7ème jour post-opératoire. Guérison sous héparine,puis Tromexane.

Observation n° II

Monsieur PLA... Joseph, âgé de 53 ans, pneumonectomie gauche extra-péricardique le 30 Juillet I964 pour une métastase massive d'un néo à point de départ séminal.

Les suites opératoires sont simples mais la recoupe étant envahie, le malade subit une cobalthérapie complémentaire, à partir de la 3ème semaine.

Il présente le 28 Août I964 des signes de thrombose au niveau de la saphène interne droite qui amène à le placer sous héparine I.V. 50 mg toutes les 6 heures, puis sous Tromexane I comprimé I/2 par jour.

Conclusion : Thrombose veineuse superficielle survenant au 25ème jour post-opératoire chez un malade présentant un néo très évolué.

Observation n° I2

Monsieur BAR... Jules, âgé de 54 ans, présente un épithélioma bronchique épidermoide du lobe inférieur gauche pour lequel il est opéré le 3I Janvier I963 : pneumonectomie gauche élargie extra-péricardique.

Ce malade présente des varices; il est mobilisé très activement et il est levé dès le 2ème jour post-opératoire.

Les suites opératoires sont simples : le 4 Février I963,

il présente un épisode de tachyarythmie de courte durée cédant sans traitement.

Le 5 Février I963, il présente une douleur brutale avec une disparition de tous les pouls en dehors du pouls fémoral au niveau du membre inférieur gauche; cette ischiémie aigue est traitée par héparine I.V. et scurocaïne localement; le membre inférieur se réchauffe très rapidement, tandis que l'on note sur le plan électrique la présence d'un flutter auriculaire. Un nouvel épisode d'ischémie aigue le 6 Février cède au traitement symptomatique. Le 7 Février, les pouls pédieux sont de nouveaux présents tandis que le pouls tibial postérieur réapparaîtra le 9 Février I963.

Le 8 Février, après trois jours de traitement héparinique, le malade est mis sous cédilanide qui le remettra en rythme régulier à partir du 9 Février.

Conclusion : Pneumonectomie gauche élargie extra-péricardique. Embolie artérielle vraisemblable au cours d'un épisode de flutter auriculaire; guérison sous traitement anti-coagulant.

MORTALITE

| | Nombre de décès | Mortalité |
|---|---|---|
| Embolie pulmonaire confirmée | 4 | 2,2 % |
| R.Cérébral | I | 0,5 % |
| Hémorragie | I | 0,5 % |
| Décès pour causes diverses ou non vérifiées | I5 | 8,I % |
| Total des décès | 2I | II,3 % |

COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES

| | | Mortalité |
|---|---|---|
| Suivie de décès | 5 | 2,7 % |
| N'entraînant pas de décès | 7 | |
| Total des complications thromboemboliques | I2 | |
| Taux des Complications thromboemboliques | | 6,5 % |

COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES

| | |
|---|---|
| Entraînant le décès | I |
| N'entraînant pas de décès | 4 |
| Total des complications hémorragiques | 5 |
| Taux des complications hémorragiques | 2,7 % |

ETUDE ETIOLOGIQUE DES COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES

Le type d'intervention : la pneumonectomie explique l'importance des accidents et de la mortalité. Dans unservice de chirurgie thoracique, sur une mortalité totale de 32, on trouve I8 pneumonectomisés.

Influence du Sexe : Sur un total de 4 décès par embolie pulmonaire, on compte 2 femmes, ce qui est très important, compte-tenu du faible nombre de femmes opérées.

Mme SAL... : embolie pulmonaire massive gauche après phlébite jambe droite.

Mme AB.... : décès le I3ème jour après épisode fébrile à partir du IOème jour.

Date de l'accident

I) En ce qui concerne les accidents thromboemboliques mortels :

3 cas entre le 7 et le I3ème jour.
2 cas vers le 25ème jour.

2) En ce qui concerne les accidents thromboemboliques moins graves :

I cas avant le 6ème jour : thrombose artérielle.
3 cas autour du 7ème jour.
I cas le I7ème jour.
I cas le 25ème jour.
I cas le 33ème jour.

Le type de pneumonectomie

. Les 5 décès par accident thromboembolique sont survenus après une pneumonectomie extra-péricardique.

. Les autres complications thromboemboliques bénignes sont survenues chez

5 extrapéricardiques
2 transpéricardiques.

Le type de l'intervention ne semble jouer aucun rôle dans la génèse des thromboembolies.

L'Age des malades

| | Accidents thromboemboliques | |
|---|---|---|
| Age | Avec décès | Sans décès |
| - de 50 ans | 0 | 0 |
| 50 à 60 ans | 4 | 5 |
| + de 60 ans | I | 2 |

Donc, on n'a pas observé d'accident thromboembolique avant 50 ans.

La cause pathologique ayant nécessité l'intervention

| | Accidents thromboemboliques | |
|---|---|---|
| | Avec décès | Sans décès |
| Epithélioma épidermoïde | 2 | 5 |
| Tuberculose | I | 0 |
| Ep. Anaplasique | I | 0 |
| Métastase | I | 0 |

III - BILAN DE LA SECONDE SERIE - SERIE B

Pneumonectomisés avec anticoagulant préventif.

Dans cette deuxième série comportant I47 malades pneumonectomisés depuis I964, une antivitamine K, le Tromexane a été donné systématiquement à la reprise du transit digestif, c'est-à-dire en pratique le troisième jour post-opératoire.

On sait que la pleine activité du Tromexane débute 24 h à 36 heures après son administration. Ce qui porte en fait à quatre jours dans la plupart des cas, la période post-opératoire où le malade n'est pas protégé.

Comme dans la première série, après en avoir présenté les caractéristiques, on va isoler les quelques observations de complications thromboemboliques et hémorragiques.

On signalera de plus, les quelques cas où la thérapeutique aura induit une hypocoagulabilité très importante, présentant un risque, mais n'ayant entraîné aucune complication clinique.

I47 pneumonectomisés.

SEXE : I3 femmes dans cette série.

AGE DES OPERES :

| | |
|---|---|
| Moins de 40 ans : | 2 |
| 40 à 50 ans | I6 |
| 50 à 60 ans | 72 |
| + de 60 ans | 57 |

TYPE DE LA PNEUMONECTOMIE

| | |
|---|---|
| Pneumonectomie transpéricardique | 47 |
| Pneumonectomie extrapéricardique | IOO |

CAUSES DES INTERVENTIONS

| | |
|---|---|
| Epithélioma épidermoïde | IO5 |
| Epithélioma anaplasique | II |
| Epithélioma glandulaire | I2 |
| Tuberculose | 8 |
| Aspergillose + Tuberculose | 4 |
| Sarcome | 3 |
| Abcès pulmonaire | 2 |
| Epistome carcinoïde | I |
| Maladie polykystique + Asthme | I |
| Bronchectasie | 3 |
| Mésothéliome pleural | I |

MORTALITE

| | Nombre de décès | Pourcentage mortalité |
|---|---|---|
| Embolie pulmonaire vraisemblable | 2 | I,3 % |
| Décès de causes diverses ou de cause non vérifiée | 3 | 2,2 % |
| Hémorragies | 4 | 2,6 % |
| Total | 9 | 6,I % |

COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES

| | | |
|---|---|---|
| Suivie de décès par embolie | 2 | |
| N'entraînant pas de décès | I | |
| Total des complications thromboemboliques | 3 | |
| Taux des C.T.E. | | 2 % |

COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES

| | | |
|---|---|---|
| Entraînant le décès | 4 | (Taux des Complica- |
| Non suivie de décès | 5 | )tions hémorragiques 6,I % |
| Hypocoagulabilité dangereuse | 4 | |
| Total des complications hémorragiques ou risque hémorragique | I3 | |
| Soit : . . . . . | | 8,8 % |

ETUDE ETIOLOGIQUE DES COMPLICATIONS THROMBOLIQUES OU HEMORRAGIQUES.

Influence du sexe :

Aucune femme dans la liste des complications.

Date de l'accident

En ce qui concerne les accidents thromboemboliques

I accident le 7ème jour

I accident le 23ème jour

I accident le 24ème jour.

En ce qui concerne les hémorragies :

Hémorragies mortelles :

4ème jour - 6ème et I6ème jour

Hémorragies non mortelles :

5ème jour - 9ème et I3ème jour.

Les malades présentant un risque hémorragique :

| | | | |
|---|---|---|---|
| Le IIe jour | Tp 5 % | | |
| Le I2e jour | Tp I7 % | T H | 4' |
| Le 9e jour | Tp IO % | T H | 2'I5/I'30 |
| Le IIe jour | Tp IO % | T H.H.I9'/I2' | |
| Le 7e jour | Tp 5 % | T H | 2'30/I'45 |

Influence du type de pneumonectomie sur les complications

I) Extrapéricardiques : 8

dont 3 décès par hémorragies
4 accidents hémorragiques
I hypocoagulabilité dangereuse.

Pas de thromboembolie.

2) Transpéricardiques

2 décès par embolie pulmonaire
I thrombose
2 décès pour causes diverses
2 hémorragies
4 hypocoagulabilité dangereuse.

Influence de la cause pathologique ayant nécessité l'intervention

| Diagnostic | Accidents thrombo-emboliques | | Accident ou Risque hémorragique | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Décès | Incident | Décès | Accident | Risque |
| Epithélioma épidermoide | I | I | I | 4 | 3 |
| Epithélioma anaplasique | I | | I | | I |
| Epithélioma galdulaire polymorphe | | | I | | |
| Tuberculose | | | | 2 | |

On note 2 accidents hémorragiques chez deux tuberculeux.

Influence de l'âge des malades sur la fréquence des accidents thromboemboliques ou hémorragiques

| Age | Accidents thromboemboliques | | Accidents ou incidents hémorragiques | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Avec décès | Sans décès | Décès | Accident | Risque |
| - de 50 ans | | | | I | |
| - 50 à 60 | 2 | I | 3 | I | 2 |
| + de 60 | | | I | 3 | I |

Comme dans la série précédente, il n'ex iste pas de thrombose au-dessous de 50 ans.

Le risque thromboembolique est maximum entre 55 ans et 6I ans.

Observation n° I

Monsieur BLO... Marcel, âgé de 56 ans, est hospitalisé dans le service le I6 Janvier I967 pour un épithélioma épidermoïde différencié du lobe moyen droit. C'est un hypertendu depuis l'âge de 38 ans; il présente une dyspnée d'effort, un oedème des membres inférieurs discret, une tachyrythmie, avec sur le plan électrique une arythmie complète par fibrillation auriculaire avec une discrète surcharge gauche.

Le traitement pré-opératoire associant digitaliques, diurétiques et régime sans sel permet de ralentir le rythme sans le régulariser cependant.

Le TPTH pré-opératoire montre un taux de prothrombine à 60 % et des temps de Howell héparine égaux à ceux du témoin.

Pneumonectomie droite transpéricardique le 30 Janvier I967.

Les suites immédiates sont simples avec cependant un épanchement croissant nécessitant plusieurs ponctions évacuatrices à partir du IO Février (300 cc le IO, I litre le I2, 250 cc le I4).

Le malade est sous antibiotiques (péni. I.000.000 toutes les 6 heures) sous digitalique (Digoxine : 2 comprimés par jour un jour sur deux) et chlorure de potassium.

Il reçoit un traitement à base de Tromexane (I comprimé par jour) à partir du soir du Ier février, 3/4 de comprimé à partir du 6 Février, I/2 comprimé à partir du 9 Février.

L'évolution des TP TH est la suivante :

- Taux prothrombine à IO % pour un temps de Howell à 2 mnI5 le 3 Février,
- 60 % pour un temps de Howell à Imn45 le 9 Février.
- 45 % pour 2 mn le I3 Février
- 55 % pour 2 mn le I4 Février
- 30 % pour I mn45 le I5 Février
- 40 % pour I mn45 le I6 Février I967.

A partir du I5 Février i 967, Monsieur B... présente progressivement une dyspnée permanente accompagnée de cyanose, de sueurs abondantes qui ne régressent pas au traitement symptomatique; en même temps s'installe un météorisme abdominal.

Un électrocardiogramme le I6 Février I967 montre une évolution de l'axe électrique vers la droite : il est à + 80.

Un aspect SI Q3, un aspect S en V5 supérieur à R avec une cupule digitalique, une tachyarythmie avec fibrillation auri-

culaire.

Il s'agit vraisemblablement d'un coeur pulmonaire aigu sur surcharge gauche.

Le malade est placé sous héparine : 300 mg/24 heures. L'état respiratoire continue de s'aggraver.

Un nouvel électrocardiogramme le 20 Février I967 montre une persistance de l'axe droit avec une aggravation des ondes T.

Le 22 Février I967, un arrêt cardiaque irrécupérable vient terminer l'évolution.

Conclusion : Pneumonectomie droite pour épithélioma épidermoide différencié chez un hypertendu avec trouble du rythme. Décès le 22 Février I967 dans un tableau d'insuffisance cardio-respiratoire, peut-être d'origine embolique. Pas de vérification.

Observation n° 2

Monsieur CAB... Jean, âgé de 58 ans, sans antécédents particuliers, subit le 2I Février I966, une pneumonectomie gauche transpéricardique pour un épithélioma anaplasique à petites cellules du lobe inférieur avec envahissement ganglionnaire massif.

Les suites opératoires immédiates sont simples. Le malade se lève le 3ème jour; il est placé sous traitement anti-coagulant à partir du 25 Février; Tromexane 3/4 de comprimé le matin et le soir.

Le 26 Février, il présente brutalement un collapsus cardiovasculaire avec dilatation aigue de l'estomac : hyperthermie

à 40°.

On met en place une sonde gastrique qui évacue plusieurs litres de liquide et permet une réanimation hydroélectrique et électrolytique importante; un électrocardiogramme fait en urgence montre des signes de coeur pulmonaire aigu. Le malade est placé sous héparine.

Le 27 Février, son état général est très amélioré, mais sa tension reste basse. Dans la nuit du 27 au 28 Février, nouveau collapsus brutal avec décès.

Conclusion : Pneumonectomie gauche élargie transpéricardique pour un épithélioma qui se révèle être anaplasique avec envahissement ganglionnaire massif. Décès brutal au 7ème jour post-opératoire par embolie pulmonaire vraisemblable.

Observation n° 3

Monsieur CHAT... Robert, âgé de 58 ans, sans antécédents particuliers, subit le 7 Mai I963, une pneumonectomie gauche transpéricardique nécessitée par un épithélioma épidermoide de la lobaire supérieure gauche.

Dans les suites opératoires immédiates, il fait le 9 Mai I963, une tachyarythmie à I60 avec des variations tensionnelles importantes : l'électrocardiogramme montre la présence d'une fibrillation auriculaire. Le malade est mis sous Cédilamide I.V. à forte dose et à partir du IO Mai I963 au Tromexane 2 comprimés le IO, II et I2 Mai, puis I comprimé jusqu'au 25 Mai I963 et I/2 comprimé jusqu'au 9 Juin.

En dehors de cet épisode tachyarythmique, les suites opératoires seront simples : mais le malade restera fébrile

entre 37°9 et 38 au I7 mai, puis entre 37°2 et 38 du I9 au 30 Mai. Le 3I Mai, nouvelle poussée fébrile à 38°5. L'apyrexie n'est obtenue qu'à partir du I3 Juin.

Sur le plan local, crampes au niveau des mollets à la marche. Les deux mollets sont chauds et douloureux : le mollet gauche paraissant tendu, on pose une bande élastique et on mobilise activement le malade dont le bilan de coagulation parait satisfaisant.

Le Ier juin I963, épisode dyspnéique soulagé par une ponction pleurale de 750 cc. Suites simples : à sa sortie le I5 juin, état satisfaisant : il faut noter que ce malade est décédé un an après d'une embolie pulmonaire à la suite d'une appendicectomie.

Conclusion : Pneumonectomie gauche inter-péricardique : suites troublées par un épisode de tachyarythmie qui amène à mettre le malade sous Tromexane; persistance d'un fébricule et épisode de phlébite vraisemblable à la 3ème semaine du post-opératoire malgré un traitement anticoagulant qui parait efficace.

Noté un court traitement à l'héparine du 30 Mai au Ier Juin.

Observation n° 4

Monsieur CAB... Marcel, âgé de 53 ans, est hospitalisé le 29 Juin I967 pour un épithélioma épidermoide différencié du lobe inférieur gauche. La symptomatologie est essentiellement hémoptoïque.

Aucun antécédent particulier en dehors d'une hernie hiatale.

Le bilan pré-opératoire est normal. Le bilan d'hémostase

montre un taux de prothrombine à IOO % avec un temps de Howell à 2 mn et des temps de Howell sensibilisés à l'héparine légèrement supérieurs à ceux du témoin (6mn30 et I5mn pour 5 mn et II mn).

Le II Juillet I967, pneumonectomie gauche extra-péricardique sans problème particulier.

Les suites opératoires immédiates sont extrêmement simples : le malade reçoit péni-strepto (pénicilline 4.000.000 streptomycine Ig/jour) et Solumédrol 40 mg par jour; une reprise précoce du transit amène àle placer sous anticoagulant (Tromexane) et le matin du I3 Juillet, il reçoit I comprimé et demi de Tromexane, puis 3/4 de comprimé matin et soir. Dans l'après-midi du I5 Juillet, des signes d'insuffisance respiratoire apparaissent avec polypnée, sueurs, cyanose et sur le plan biologique hypercapnie et acidose avec désaturation modérée; sur le plan radiologique, on note une montée très rapide du niveau de l'hémithorax gauche avec refoulement médiastinal vers la droite; une ponction ramène 300 cc de liquide qui ne soulage pas le malade, une tentative de drainage est un échec et undécaillotage chirurgical est réalisé en urgence dans la soirée du I4 Juillet. On évacue 2 litres de sang et le caillot, sans retrouver d'origine précise à cette hémorragie; en fin de décaillotage, il n'existe pas de segment anormal dans le thorax.

Le I5 Juillet I967, l'état respiratoire du malade reste toujours aussi grave; il est trachéotomisé et placé sous appareil; il sera transféré enréanimation respiratoire où il décèdera le I7 Juillet I967 dans le tableau d'une insuffisance respiratoire majeure.

Sur le plan biologique, le bilan d'hémostase réalisé le I4 Juillet montre un taux de prothrombine à 45 % avec un temps

de Howell à 2mnI5 pour un témoin à Imn30 et le dosage séparé des facteurs prothrombiniques montre une proaccélérine à 25 secondes pour un témoin de 20 secondes, une proconvertine associée au facteur stuart à 35 secondes pour un témoin à I7 secondes, enfin une prothrombine à I7 secondes pour un témoin à I3 secondes.

Un deuxième bilan d'hémostase le I5 Juillet I967, après le décaillotage montre un taux de prothrombine à 20 % avec un temps de Howell à Imn45, un temps de pro-accélérine à 24 secondes pour un témoin à 2I secondes, une proconvertine et facteur Stuart à 38 secondes pour un témoin à 2I secondes, enfin le temps de prothrombine est à I9 secondes pour un témoin à I3 secondes. Le temps de thrombine est à 22 secondes pour un témoin de I9 secondes. La consommation de prothrombine est supérieure à 2mn avec une unité d'héparine.

Conclusion : Pneumonectomie gauche simple compliquée d'un caillotage nécessitant une reprise chirurgicale entraînant une acidose respiratoire secondaire. Le caillotage paraît être partiellement dû à un traitement anticoagulant trop précoce entraînant une dépression importante du facteur proconvertine et du facteur Stuart.

Observation n° 5

Monsieur X..., 68 ans, pneumonectomie gauche transpéricardique le 29 Décembre I967 pour un épithélioma nécrotique qui s'avère être à la biopsie un anaplasique à petites cellules.

Les suites opératoires immédiates sont relativement simples. Le malade a été placé systématiquement sous respirateur

et trachéotomisé du fait de la résection du récurrent, nécessité par le curage ganglionnaire.

Il présente entre le 3I Décembre et le Ier janvier une hémorragie assez importante dans la poche pleurale, qui nécessite deux ponctions et 3 transfusions. Il est décanulé le 3 Janvier et mis sous tromexane (3/4 de comprimé x 2).

Dans la nuit du 5 au 6 Janvier, il présente brutalement un collapsus avec des signes d'hémorragie interne. Il extériorise une hématémèse et un méléna et présente en même temps une insuffisance respiratoire aigue qui nécessite une recanulation et une assistance ventilatoire.

L'hémorragie est compensée par des transfusions itératives qui maintiennent une T.A. relativement stable à II de maxima, mais le saignement persiste. Un bilan d'hémostase pratiqué en urgence le 6 Janvier montre un TP à 6 % avec un temps de Howell à 2mn avec un témoin à Imn45. La formule numération montre une anémie à 3.000.000, une leucocytose à I5.000 et une hypoplaquettose à 80.000.

Le malade est donc placé sous solurutine, dicynone, adrénoxyl.

La journée du 6 Janvier se passe sans incident notable : l'hémorragie semble stoppée. Dans la nuit du 6 au 7 Janvier, il présente un épisode d'agitation sans altération des fonctions vitales et brutalement un collapsus avec cyanose de la face qui se termine par un décès pratiquement immédiat à 6h30.

Il faut noter que dans le bilan pré-opératoire le 20 Décembre I967, si le bilan d'hémostase était normal, il existait déjà une hypoplaquettose à 60 mn.

Conclusion : Décès par hémorragie digestive sous tromexane avec TP dangereux, hypoplaquettose pré-opératoire.

Observation n° 6

Monsieur LAM... Pierre, âgé de 58 ans, subit le 24 Février I967 une pneumonectomie gauche extra-péricardique pour un épithélioma épidermoide indifférencié du lobe supérieur.

Dans ses antécédents, polype vésical traité par voie endoscopique.

Les suites opératoires sont très simples sur le plan fonctionnel et cardio-respiratoire, mais la température reste oscillante à partir du 3ème jour entre 38° et 38°5. Les ponctions ramènent un liquide séreux hématique qui est stérile.

Le malade est placé sous tromexane 3/4 de comprimé matin et soir à partir du 28 Février.

Bilan d'hémostase : pré-opératoire le 2I Février I967 normal : TP 4O %, TH 2mn pour I,45, Howell hépariné I unité : I6 mn pour I2 mn.

Le 6 Mars TP 26 %, TH 2mnI5 pour I,45, Howell hépariné I unité : I5 mn pour II mn.

Le 9 Mars TP 28 %, TH 2mn3O, Howell hépariné : I unité : I6 mn.

Le I6 Mars TP 7O %, TH I,45, Howell hépariné I unité : I3 mn pour I2 mn.

Le 9 Mars I967, il extériorise une hémorragie intestinale de sang rouge, puis un méléna. Cette hémorragie intestinale récidivera pendant plusieurs jours, s'accompagnera d'un état d'anémie avec un hématocrite qui s'abaissera jusqu'à I9 % et nécessitera 5 transfusions.

Le traitement anticoagulant a été arrêté le IO Mars, à l'apparition de l'hémorragie.

A la fin du mois de mars apparaît une métastase hépatique volumineuse qui l'emportera dans l'été de I967.

Conclusion : Hémorragie digestive sous tromexane avec TP non dangereux métastase hépatique associée.

Observation n° 7

Monsieur FER... Louis, âgé de 60 ans, subit une pneumonectomie droite extra-péricardique le Ier Septembre I967 pour un épithélioma épidermoide différencié de la bronche supérieure droite. Dans ses antécédents, on note des crises douloureuses épigastriques sans ulcère radiologique.

Les suites opératoires immédiates sont simples : le 6 Septembre I967, il fait brutalement un collapsus avec des signes d'hémorragie interne; il extériorise secondairement, dans les jours qui suivent, un méléna très important. Il a reçu du tromexane à partir du 3ème jour post-opératoire (3/4 de comprimé matin et soir) jusqu'au 6 Septembre.

Le TP du 7 Septembre est à I5 % avec un TH à 2mn pour un témoin à I,30. Un Howell héparíné à 0,5 unité à 7 mn 30 pour 5 mn et un héparíné une unité à I6 mn pour un témoin à II mn.

La thrombine est à 34 secondes pour un témoin à I4 secondes.

Après arrêt du traitement anticoagulant, le malade est placé sous Oxyferriscorbone et bismuth, le méléna s'atténue en quelques jours et le malade sort guéri le 3 Octobre I967.

Conclusion : Hémorragie digestive sous anticoagulant avec TP dangereux.

Observation N° 8

Monsieur MAR... Georges, âgé de 62 ans, subit le IO Dé-

cembre I964 une pneumonectomie gauche trans-péricardique nécessité pour un épithélioma épidermoide différencié.

Dans les suites opératoires, il présente une discrète poussée d'insuffisance respiratoire et des troubles du rythme par fibrillation auriculaire. Il est donc mis le deuxième jour à la Cédilanide I.V. une ampoule toutes les I2 heures et dès le 3ème jour post-opératoire au Tromexane 3/4 de comprimé matin et soir. Traitement qui sera continué pendant II jours : 3 jours à la même dose, puis I comprimé par jour pendant 2 jours, puis I/2 comprimé par jour les jours suivants.

Le I9 Décembre, il présente un épisode fébrile accompagné d'un degré de dyspnée et la radiographie pulmonaire montre dans l'hémithorax gauche un épanchement abondant qui refoule discrètement le médiastin et qui nécessitera trois ponctions de 600, 300 et 800 cc et 4 transfusions.

Le contrôle du bilan d'hémostase le I6 Décembre, c'est-à-dire le 3ème jour du traitement au Tromexane un TP à I5 %, un TH hépariné à I5 mn pour un témoin de I2 mn.

Le I9 Décembre, TP à 6 %, TH à 2 mn, TH une unité d'héparine : I6 mn pour un témoin à I2 mn.

Conclusion : Hémorragie intrapleurale sous tromexane avec TP dangereux.

Observation N° 9

Monsieur GRI... Stanilas, âgé de 6I ans, subit le 4 Septembre I964 une pneumonectomie gauche intra-péricardique pour un épithélioma épidermoide indifférencié du lobe supérieur.

Les suites opératoires immédiates sont banales. La tem-

pérature ne dépasse pas 38° et revient normale le 3ème jour. Le 8ème jour apparaît un état fébrile avec une température oscillant entre 38 et 39° et sur le plan électrique des signes d'ischémie et une inversion de l'onde T dans toutes les dérivations évoquant une épicardite d'irritation.

Le malade est au Tromexane depuis le 5ème jour 2 comprimés par jour, traitement qui sera continué pendant 20 jours.

Le bilan d'hémostase est satisfaisant avec le I2 Septembre un TP à 25 %, un temps de Howell à I,30 pour un témoin à I,30, un Howell hépariné à I unité à I2 mn pour le témoin à II mn.

A partir du I2 Septembre, on associe au tromexane du cortancyl, 20 puis I5 mg par jour, le 27 Septembre, Monsieur GR... présente brutalement une sciatique droite qui est en rapport avec un hématome de la fesse. Cet hématome est très important et s'accompagne vite d'un état d'anémie avec une hématocrite à 20 % malgré l'arrêt du traitement au Tromexane. Monsieur GR... recevra 3 transfusions.

Le taux de prothrombine du I7 Septembre est à I2 % avec un Howell hépariné une unité à I6 mn pour un témoin à IO mn.

Le 28 Septembre, le taux de prothrombine est à 5 % avec un Howell à l'héparine à 0,5 unité supérieur à I5 mn, alors que le témoin est à 4 mn.

Le 29 Septembre, le taux de prothrombine est revenu à la normale à 78 % avec un Howell à l'héparine qui est égal à celui du témoin. Le décrochage semble s'être fait d'une manière insensible entre le I2 et le 28 Septembre car les bilans d'hémostases intermédiaires sont identiques aux précédents.

Conclusion : Hématome de la fesse sous tromexane avec TP secondairement dangereux.

## IV - COMMENTAIRES

Les 2 séries A et B sont aisément comparables : elles sont formées d'un nombre de malades équivalent , avec dans les deux cas une prédominance d'hommes (90 %), car la cause principale de la pneumonectomie est chaque jour davantage le cancer bronchique (72 % dans la série A contre 89 % dans la série B).

La moyenne d'âge est cependant nettement plus élevée dans la série B (59 ans contre 5I ans) et l'exérèse y est plus souvent large. Cette deuxième série parait donc un peu plus exposée au risque thromboembolique, mais aussi au risque hémorragique post-opératoire, ce qui vient peut être compenser les progrès apportés dans la prévention de ces accidents par l'amélioration de la réanimation. La progression dans le nombre et la qualité du soin infirmier, c'est ce que montre la réduction de la mortalité globale.

L'étude statistique des complications thromboemboliques ou hémorragiques des deux séries A et B devraient donc nous permettre d'apprécier :

- la diminution du nombre des thromboses et
- le risque hémorragique induit par le traitement anticoagulant.

Or, au total (Tableau), la mortalité et la morbidité des pneumonectomisés par complication thromboembolique et hémorragique sont, dans cette expérience, statistiquement très com-

parables qu'ils aient ou non reçu un traitement préventif par une anti-vitamine K.

Près de IO % d'accidents dans les 2 séries avec une mortalité presque identique autour de 3 %.

La répartition de ces accidents est cependant significative : puisque les accidents thromboemboliques sont devenus exceptionnels (2 % contre 6,5 %), mais leur mortalité encore lourde (2 sur 3) et les accidents hémorragiques plus fréquents (6,I % contre 2,7 %) on voit qu'en fait la répartition est identique mais inversée.

On peut donc considérer à priori que l'anti-vitamine n'apporte aucun progrès dans les suites opératoires. C'est ce que laissait supposer l'étude théorique qui constituait la première partie de ce travail. Mais alors que le risque hémorragique est aisément explicable par un traitement qui dans un cas sur 7 abaisse le taux de prothrombine à un taux dangereux, nous avons voulu vérifier la persistance d'un risque thromboembolique non négligeable (3 accidents - temps de Howell souvent non modifié) en contrôlant d'une manière plus précise la thrombophilie d'une autre série de pneumonectomisés.

L'étude de cette courte série C plus récente fait l'objet de la troisième partie de ce travail.

## TROISIEME PARTIE

# UTILITE ET EFFICACITE REELLE DES ANTI-VITAMINES K COMME ANTICOAGULANT PREVENTIF EN POST-OPERATOIRE

Etude de I7 pneumonectomisés suivis par des tests biologiques explorant l'hypercoagulabilité

## P L A N

I - Méthode

2 - Analyse des observations

3 - Analyse des résultats

4 - Commentaires

I - METHODE

La série complémentaire que nous allons explorer est formée par I7 pneumonectomisés opérés en Octobre et Novembre I970. Dans cette série C, I3 malades ont reçu un traitement anticoagulant systématique du même type que le groupe B. 2 autres n'ont reçu aucun traitement, car celui-ci ne nous a paru justifié, ni par les données cliniques pré et post-opératoires (dans un cas, il était même contre indiqué), ni par les données biologiques post-opératoires. 2 malades, enfin, n'ont reçu qu'un traitement plus tardif. L'un, après une prévention immédiate à l'héparine du fait d'un risque thromboembolique majeur, l'autre, uniquement lorsque le bilan d'hypercoagulabilité est arrivé à la limite supérieure de la normale car il présentait un risque hémorragique important (trachéotomie + antécédents ulcéreux).

Chaque fois qu'un traitement aux anti-vitamines K a été instauré, il a été contrôlé comme pour les malades du groupe B par un taux de prothrombine et un temps de Howell à la 48e heure, puis répété deux fois par semaine.

Nous avons tenté de suivre chez ces pneumonectomisés l'évolution de la thrombophilie biologique en réalisant des bilans d'hypercoagulabilité au moins le 3ème, 5ème et 7ème jour post-opératoire, parfois plus longtemps. Ces bilans, cependant, ont dû être dans certains cas, décalés d'un jour ou deux pour des raisons techniques.

Le bilan d'hypercoagulabilité que nous avons fait réaliser au centre de transfusion, à l'instigation du Docteur

BONEU, comprenait 4 tests :

- numération des plaquettes sanguines
- fibrinémie
- temps de céphaline-kaolin
- thrombo-élastogramme sur sang total.

Pour chaque observation, nous avons représenté grossièrement sur un graphique, l'évolution de l'hypercoagulabilité, grâce aux différentes valeurs de l'indice de potentiel thrombodynamique (IPT) ainsi que les variations du taux de prothrombine.

On peut considérer un taux de prothrombine à 30 % comme valeur minimum de sécurité.

II - OBSERVATIONS - SERIE C

N° I : Monsieur BOR... Joseph, 59 ans.

Subit une pneumonectomie gauche le 26 Octobre I970 pour un épithélioma épidermoide différencié.

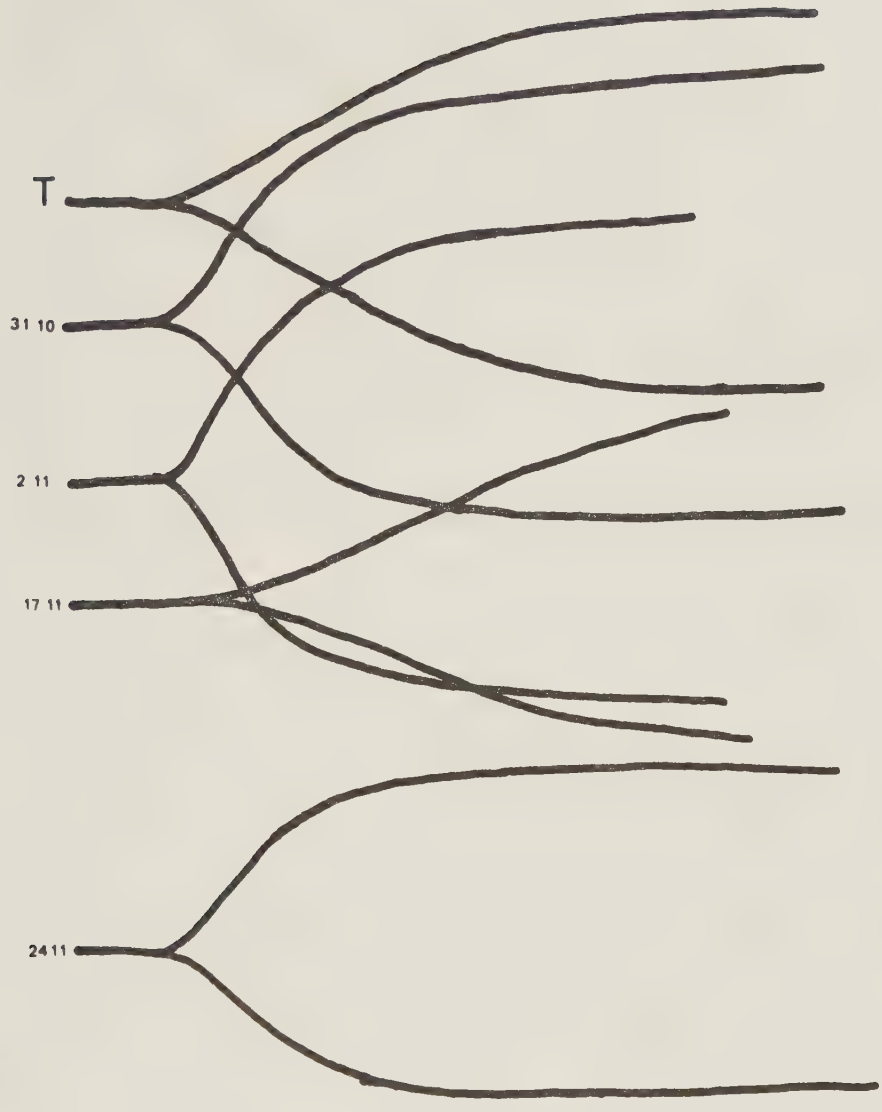
Il s'agit d'un diabétique traité efficacement par l'Insoral.

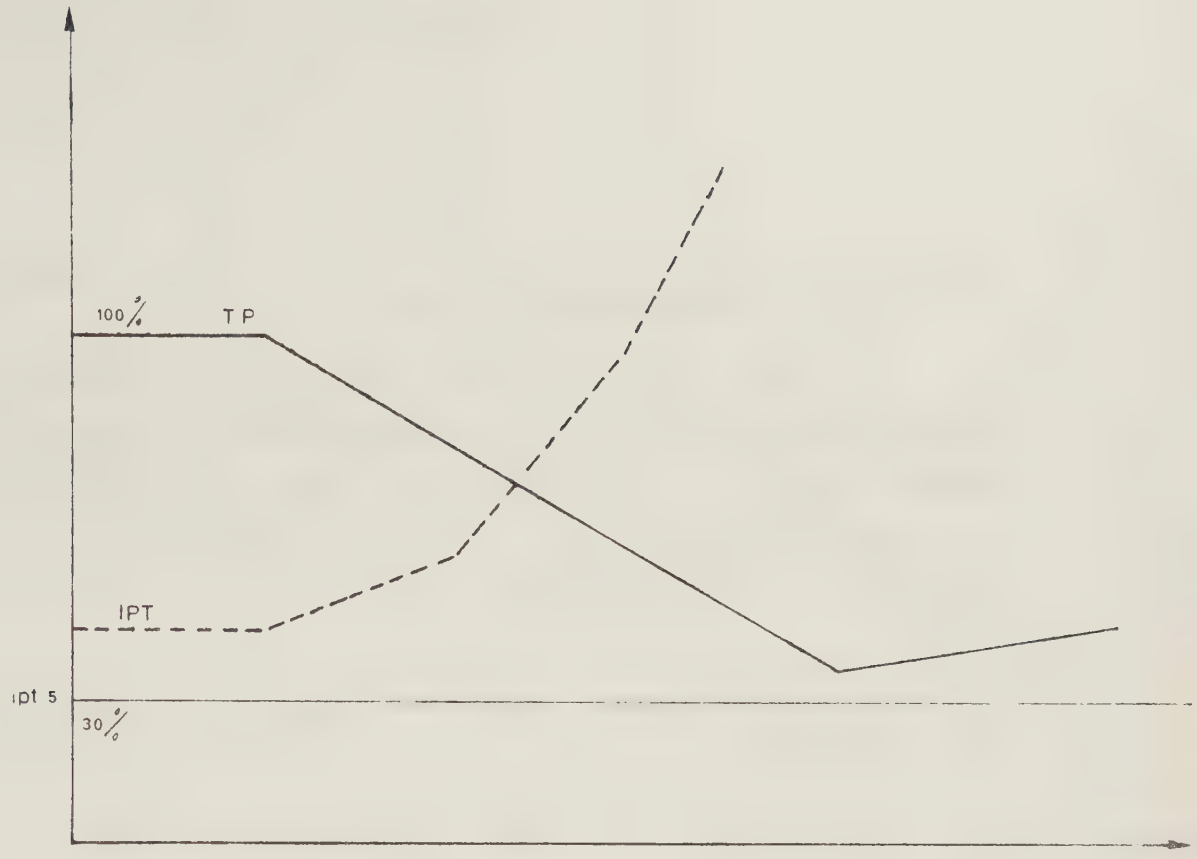
L'examen cardiovasculaire ne montre aucune anomalie.

Dans les suites opératoires, existence d'une hyperthermie à 38°5 débutant le lendemain de l'intervention et persistant jusqu'au 5ème jour, date à laquelle on effectue une ponction pleurale évacuatrice de 550 ml de liquide.

Le malade est mis en traitement par le Tromexane le 3ème jour à la dose de 450 mg par 24 heures.

Conclusion : Au total : traitement totalement inefficace chez un malade ayant fait une hypercoagulabilité progressive (6ème jour post-opératoire) mais importante.


T
31 10
2 11
17 11
24 11




Tro 450mg 28/IO — Tro 300mg — Tro I50mg

26/IO

| Bilan d'hypercoagubilité | I5/IO | 29/IO | 3I/IO | 2/II | 4/II | 6/II | IO/II |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| T.P. | IOO % | | | | 35 % | 50 % | 75 % |
| T.H. | I'45<br>I'45 | | | | 2,I5 | I,45 | I,30 |
| T. de C.K. | 45" | 35" | | 46" | 47" | 45" | 39" |
| Plaquettes | | | | 200000 | | | |
| Fibrinémie | | | | 5g,60 | | | |
| Thromboélastogramme | | | | | | | |
| R + K | | 28mm | 23,5mm | 20mm | | | |
| Am | | 53mm | 6I mm | 66mm | | | |
| LPT | | 8 | I7 | 32 | | | |

N° 2 : Monsieur BRA... Paul

Ce malade, âgé de 67 ans, subit le IO Novembre I970, une pneumonectomie droite extra-péricardique pour une volumineuse masse tumorale du lobe supérieur. Première manifestation de la maladie apparue il y a cinq mois sous la forme d'une douleur thoracique droite, associée à une asthénie et un amaigrissement.

A l'intervention, présence d'une tumeur multilobée à centre nécrotique.

L'histologie conclut à un épithélioma épidermoide assez bien différencié.

Il n'existe pas d'antécédents sur le plan cardiovasculaire. Les suites opératoires sont simples. Le malade est mis sous tromexane, le 3ème jour post-opératoire : 300 mg/24 h.

Commentaires :

I°) On peut constater chez ce malade, la sensibilité particulière à l'anti-vitamine K en ce qui concerne la dépression des facteurs du groupe prothrombinique puisque le taux de prothrombine est tombé rapidement (IO % le 3ème jour après le début du tromexane, 5 % cinq jours après).

2°) L'intérêt du dosage plus précis des facteurs proconvertine + F. stuart, proaccélérine, prothrombine, lorsque le taux de prothrombine global est abaissé.

3°) On peut noter le 8ème jour que malgré

A - l'abaissement à 5 % du taux de prothrombine

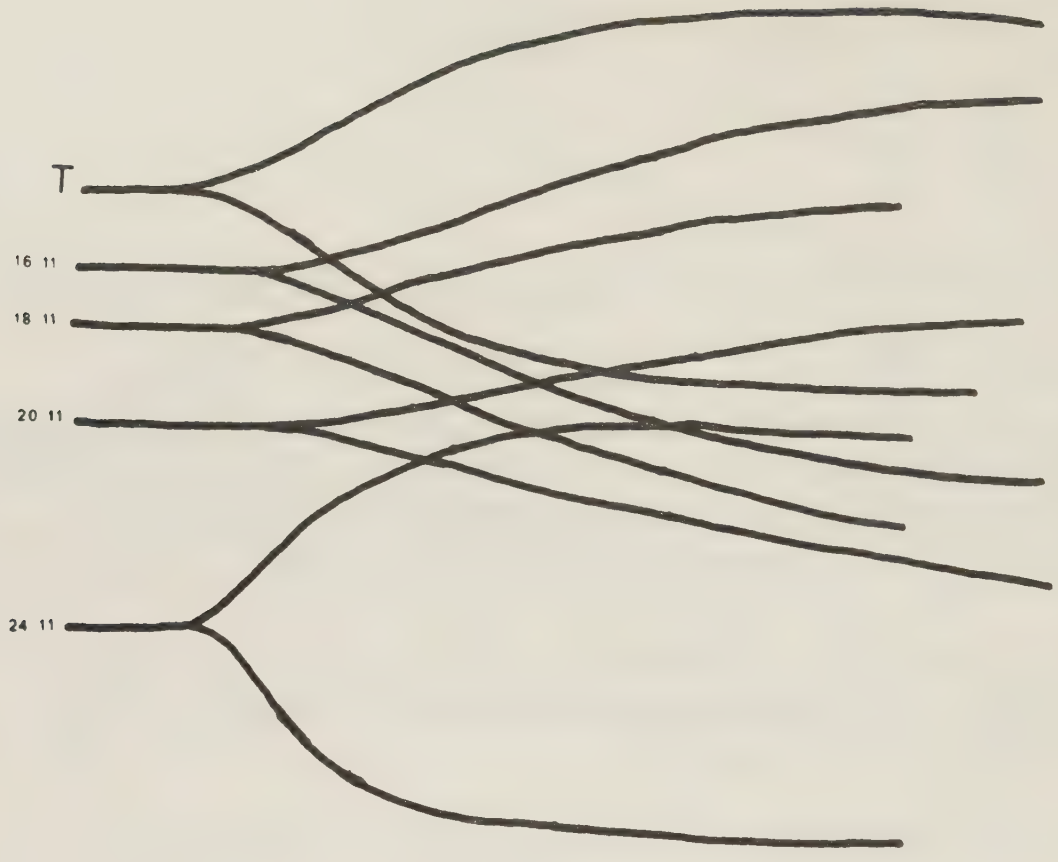
B - un temps de céphaline-kaolin et un thrombo-

- élastogramme montrant une hypocoagulabilité très importante,

Le temps de Howell est égal à celui du témoin.

4°) On peut constater après la diminution rapide de la dose de Tromexane I/4 le IIème jour, une constante transversale du thrombo-élastogramme élargie. AM = 54 mm/38, IPT I4/5 à 9 et augmentation de la fibrinémie : 7,85 g.

Conclusion : Traitement peut-être inutile (pas d'hypercoagulabilité, mais hyperplaquettose et hyperfibrinémie) efficace, mais dangereux.

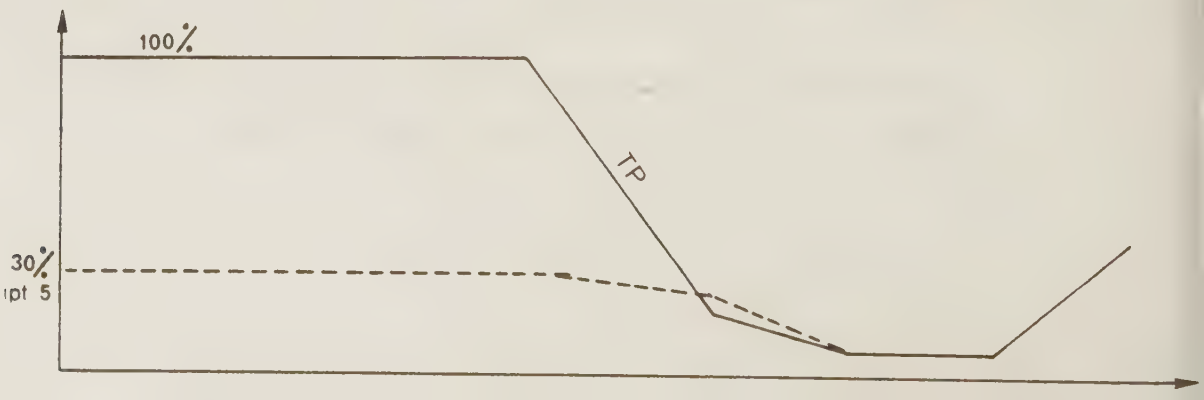



I3/II
Tro : 300mg

Tro : 75mg

IO/II

| | Pré-opératoire | I3/II | I6/II | I8/II | 20/II | 24/II |
|---|---|---|---|---|---|---|
| T.P. | IOO % | | IO % | <5% | <5% | 45% |
| T.H. | I'43" | | I'45 | I'45 | 2' | I'30 |
| T.Céphaline-kaolin | 44" | | 53" | 63" | 66" | 45" |
| Plaquettes | 460.000 | 290.000 | | 460.000 | 560.000 | 680.000 |
| Fibrinémie | | | | 4.65 | 5,05g | 7,85g/l |
| Thrombo-élast. | | | | | | |
| R + K | 32 mm | | 5Imm,5 | 58mm | 77mm | 26mm |
| A M | 48 mm | | 5Imm | Impos- | Impos- | 54mm |
| IPT | 5 à 9 | | 4 | ble à calcu- ler | ble à calcu- ler | I4 |



| | |
|---|---|
| Temps de Thrombine : | |
| Plasma pur | 22"I9" |
| Plasma dilué en I/3 | 2I"2I" |
| Proaccélérine | IOO % |
| Proconvertine + F stuart | IO % |
| PROTHROMBINE | 2O % |

N° 3 : Monsieur FER... Dante

73 ans, subit le 2 Octobre I970, une pneumonectomie droite avec curage ganglionnaire du médiastin pour un épithélioma bronchique de la bronche lobaire supérieure.

Il s'agissait d'un épithélioma malpighien ayant massivement envahi le parenchyme pulmonaire et les ganglions hilaires.

Dans ses antécédents :

En I953, au décours d'une intervention pour hernie inguinale droite, congestion pulmonaire avec point de côté et expectorations hémoptoiques traduisant probablement une embolie pulmonaire.

Dans les suites opératoires :

Hyperthermie 39°, le 2ème jour, puis 38° pendant I8 jours. L'épanchement post-pneumonectomie reste stérile. Le 20ème jour, épisode confusionnel régressif évoquant un oedème cérébral. L'ECG ne permet pas de conclure. Dans le cours du 2ème mois, le liquide pleural devient purulent et cette suppuration nécessitera un drainage avec lavages pleuraux, puis une pleurotomie large qui sera refermée le 4ème mois.

Calciparine 0,2 x 3 du 3e jour au 8e jour. Le malade a été mis au Tromexane à raison de 450 mg/24h à partir du 8e jour post-opératoire. 300mg/24h à partir du I4e jour.

I°) Ce cas est particulier, car en raison des antécédents thromboemboliques du malade, un traitement par la calciparine sous cutanée a été entrepris le 3ème jour au 8ème jour, puis le relai a été pris par le Tromexane Ic,5/24 h.

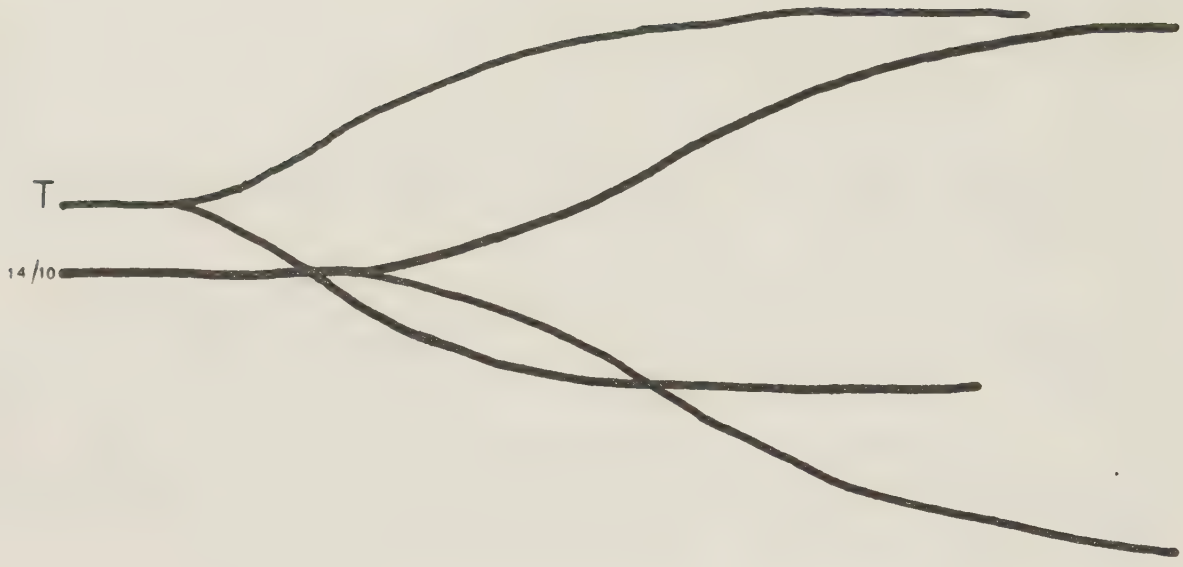
Grâce à ce traitement, ce malade déjà hypocoagula-

ble, en pré-opératoire, est demeuré hypocoagulable de façon constante.

2°) le I9ème jour, soit 8 jours après le début du Tromexane, le taux de prothrombine est à IO %.

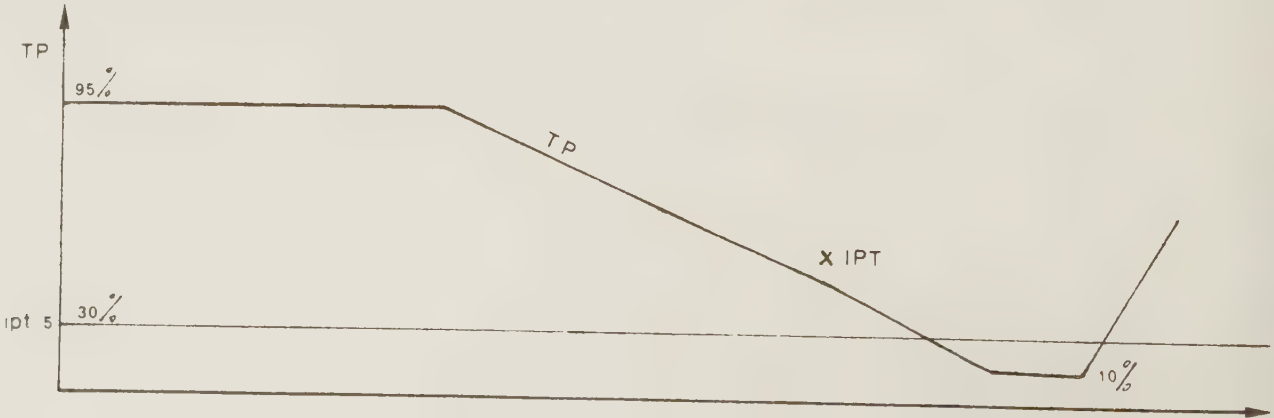
Une analyse plus précise des facteurs déprimés montre que proconvertine + F. stuart sont à un taux dangereux de 5 %. Pas d'accident hémorragique cependant.

Conclusion : Traitement efficace, mais dangereux et peut être inutile.




Calcipa rine 5/IO — 2/IO — Tro : 300mg IO/IO

| | I/IO | 7/IO | I2/IO | I4/IO | I4/IO | 2I/IO | 26/IO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| T P | 95 % | | 75 % | 40 % | I5 % | IO % | 75 % |
| T H | 2'/I'45 | I'45 | 2' | 2' | 2' | 3'I5 | I'45" |
| T.Céphal. Kaolin | 45"/43" | 44" | 53" | 52" | 63" | 46" | 44" |
| Plaquettes | | | | 470.000 | | | |
| Fibrinogène | | | | 6,50g | | | |
| Thrombo-élasto. | | | | | | | |
| R + K | | | | 66mm | | | |
| A M | | | | 69 | | | |
| IPT | 5 à 9 | | | 7 | | | |
| Proaccélérine | | | | | | IOO% | |
| Proconvertine + F. stuart | | | | | | 5% | |



N° 4 : Monsieur FER... Joseph, 55 ans.

Subit le 24 Septembre I970 une pneumonectomie gauche transpéricardique pour un épithélioma malpighien bien différencié avec envahissement massif ganglionnaire.

Il n'existe aucun antécédent cardiovasculaire.

Hémorragie post-opératoire immédiate importante (4 flacons de sang - ponction I litre le 3ème jour). Le malade est levé le 27 septembre. Il présentera un état sub-fébrile persistant du 28 Septembre au I3 Octobre.

Le malade est mis sous Tromexane à raison de 300 mg/24 h du 29 au Ier Octobre.

225 mg du 2 au 6 Octobre
I50 mg du 7 au 9 Octobre
75 mg du IO au II Octobre.

Complication :

I°) Le 9 Octobre, hémorragie intrapleurale nécessitant un drainage de courte durée.

2°) Le I2 Octobre, douleur au mollet gauche, puis oedème de la cheville, le 22 Octobre,cédant au traitement local associé aux anti-inflammatoires.

Commentaires :

I°) Hypercoagulabilité chronométrique le 3ème jour post-opératoire. IPT I5/5 à 9, R+K I9 mm/32mm.

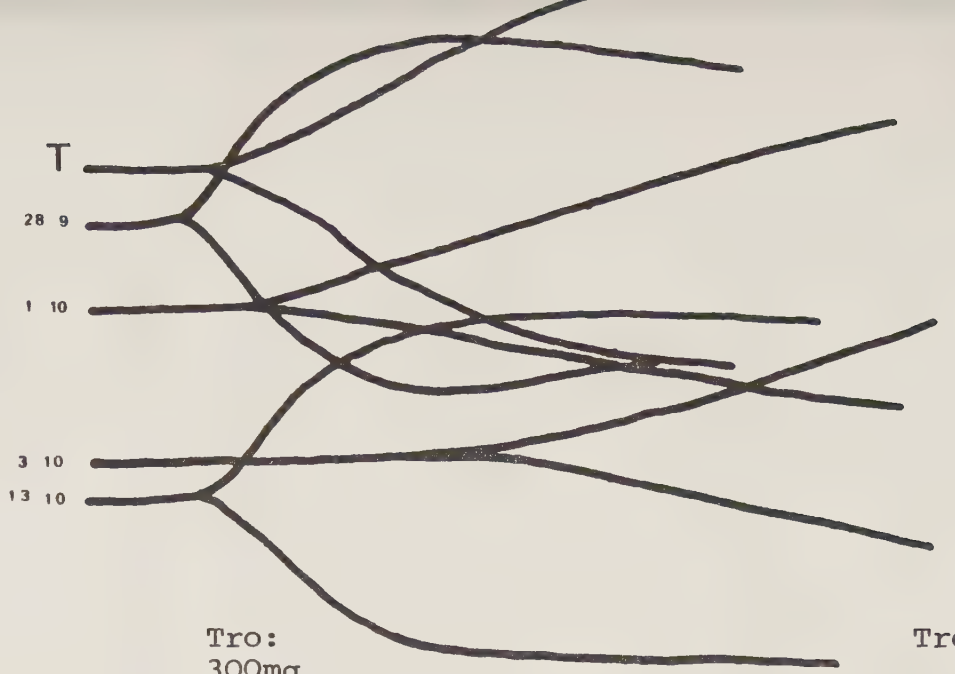
2°) 2 jours après le début du tromexane (300 mg/jour), le TP est tombé à I5 %.

3°) Et le temps de Howell montre cependant une normocoagulabilité I'45/I'45.

Le temps de céphaline-kaolin une hypocoagulabilité, ce qui tendrait à montrer que l'hypercoagulabilité relative est dûe à la qualité des plaquettes sanguines.

4°) Le lendemain, hypocoagulabilité correcte persistante, mais avec TP à I5 %, malgré la diminution progressive de la dose quotidienne de tromexane.

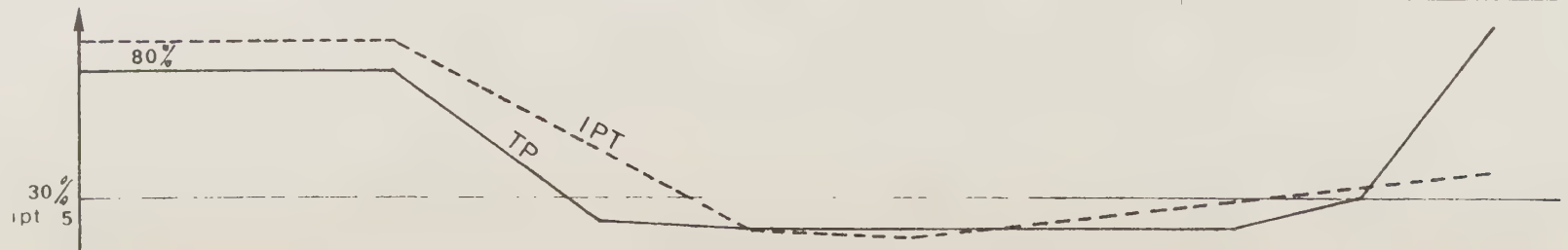
Conclusion : Au total, traitement efficace, mais dangereux avec complication hémorragique. L'arrêt du traitement justifié par un accident hémorragique local s'accompagne d'une phlébothrombose (membre inférieur G.).




Tro: 300mg 24/9 — 29/9

Tro : I50mg — Tro: 75mg Arrêt le II

| | Pré-op. | 28/9 | 30/9 | I/IO | 3/IO | 5/IO | 7/IO | 8/IO | 9/IO | II/IO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TP | 80% | | I5% | I5% | I5% | I5% | | I5% | 30% | I00% |
| TH | I'30/45 | | I'45 | 2' | 2'I5 | 2'I5 | 2'30 | 2'30 | 2'I5 | 2' |
| T.Cép.Kaolin | 45" | 42" | 56" | 66" | 90" | 85" | 89" | 9I" | 7I" | 48" |
| Plaquettes | | | 200000 | I60000 | 2I0000 | | | | | 240.000 |
| Fibrinémie | | | | | 39,80 | | | | | 59,45 |
| Thrombo-él. | | | | | | | | | | |
| R + K | 32mm | I9mm | | 62,5mm | 97mm | | | | | 25mm |
| AM | 48mm | 47mm | | 45mm | 46mm | | | | | 47mm |
| IPT | 5 à 9 | I5 | | 2 | I | | | | | 9 |



N° 5 : Madame FLO... Juliette, 52 ans.

Pneumonectomie droite le 30 Septembre I970 pour un épithélioma glandulaire peut être secondaire à un épithélioma utérin découvert au cours d'un examen systématique. Il n'existe pas d'antécédent cardiaque, artériel, ni veineux.

Suites opératoires simples.

Hyperthermie pendant les cinq premiers jours post-opératoires.

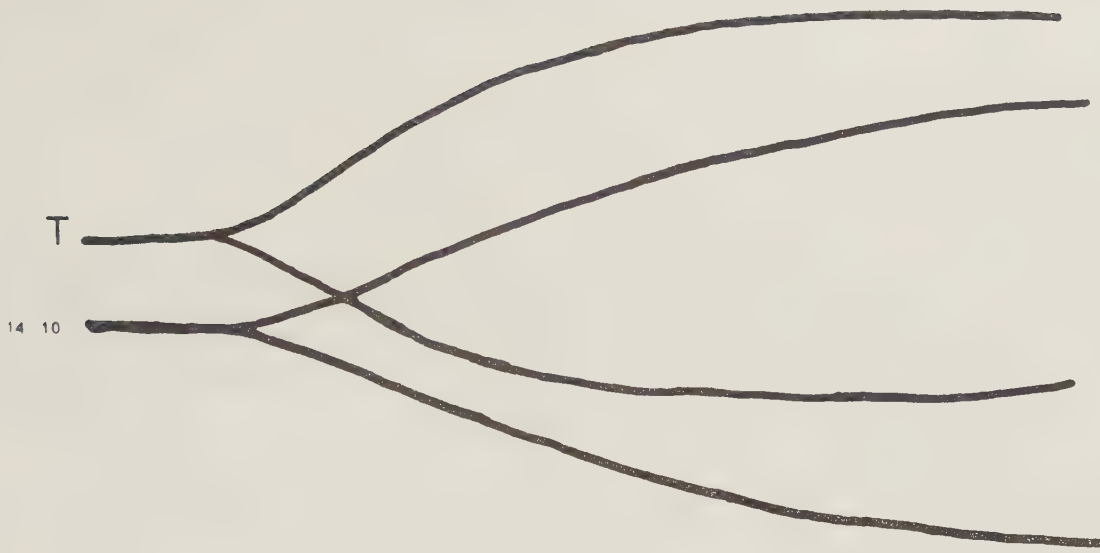
Mise sous tromexane 300 mg/24 h, à partir du 3ème jour, puis 225 mg à partir du IOème jour, 75 mg à partir du I6 Octobre.

Commentaire :

Chez cette femme de 52 ans, le traitement anticoagulant par 300 mg de tromexane seulement, a été efficace. Cinq jours après le début du traitement, les tests montrent une hypocoagulabilité globale correcte.

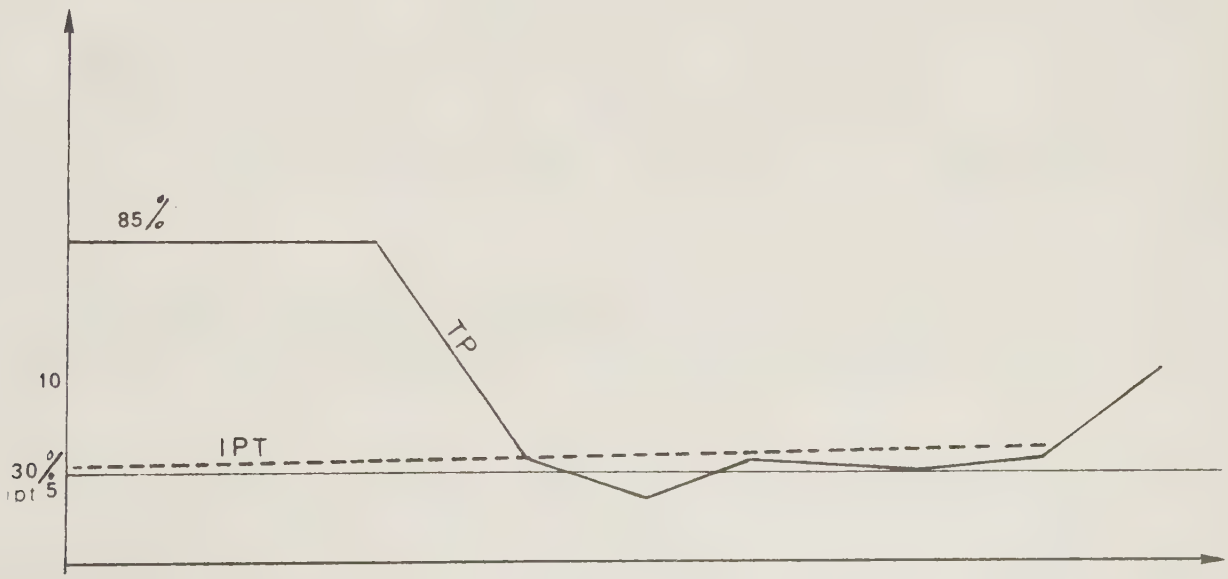
Le taux de prothrombine n'est qu'à 20 % (mais le TP pré-opératoire était déjà abaissé à 85 %).

CONCLUSION : Traitement efficace et non dangereux, mais peut être inutile.




Tro: 300mg 30/9 2/IO  Tro : 225 mg  Tro : 75 mg

| | 29/9 | 6/IO | 8/IO | I2/IO | I4/IO | I6/IO | I9/IO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TP | 85 % | 40 % | 20 % | 35 % | 30 % | 35 % | 50 % |
| TH | I'45 | 2'I5 | 2'I5 | 2'I5 | 2'I5 | 2'I5 | 2' |
| T.Céphal.K. | 45" | 49" | 53" | 73" | 44" | 54" | 50" |
| Plaquettes | 250.000 | | | | 450.000 | | |
| Fibrinogène | 3,80 | | | | 5,85g | | |
| Thrombo-El. | | | | | | | |
| R + K | 32mm | | | | 44mm | | |
| AM | 48mm | | | | 60mm | | |
| IPT | 5 à 9 | | | | 6 | | |



N° 6 : Monsieur GAR... Albert

Cet homme, âgé de 58 ans, est hospitalisé pour la découverte d'une opacité parahilaire gauche, d'allure suspecte. Il n'existe que des antécédents de bronchite chronique avec expectoration, et râles ronflants de la base gauche.

Il n'existe pas d'anomalie clinique sur le plan cardiovasculaire, mais l'ECG présente des signes de coeur pulmonaire chronique.

Les examens complémentaires : bronchoscopie, bronchoaspiration, biopsie bronchique et biopsie préscalénique, ne permettent pas le diagnostic et une thoracotomie exploratrice est réalisée le 30 Novembre I970, suivie d'une pneumonectomie transpéricardique pour une volumineuse néoplasie du lobe supérieur.

Dans les suites post-opératoires, encombrement bronchique comportant des signes d'insuffisance ventriculaire droite nécessitant intubation, puis trachéotomie temporaire.

Le I6ème jour, après l'intervention, apparition d'une dyspnée avec cyanose, et râles crépitants à l'auscultation de la base droite. Pas de signe de phlébite périphérique amélioration les jours suivants.

Le 23ème jour, poussée thermique inexpliquée.

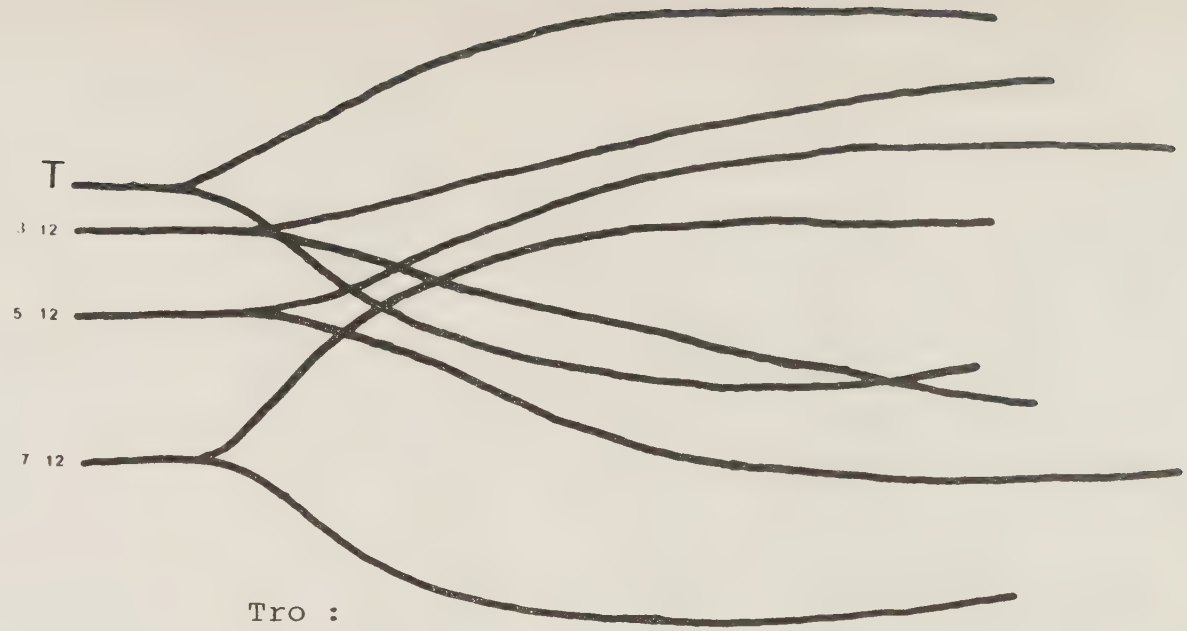
Le malade a été mis en traitement par le tromexane, à partir du IO Décembre, à la dose de 600 mg/24 h.

Commentaires :

Chez ce malade aux suites immédiates troublées, l'absence d'hypercoagulabilité a justifié le retard apporté au

traitement anticoagulant. Celui-ci, à dose modérée, à entraîné une hypocoagulabilité efficace à partir du I3ème jour post-opératoire.

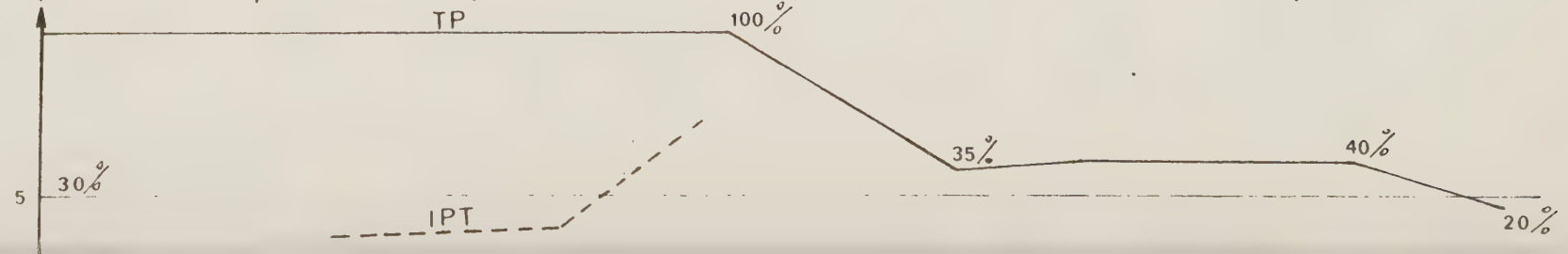
Conclusion : Traitement efficace et non dangereux, mais peut être inutile.




Tro : 600mg IO/I2

30/II

| | 27/II | 3/I2 | 5/I2 | 7/I2 | I2/I2 | I5/I2 | I7/I2 | I8/I2 | 22/I2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| T P | IOO% | | | | 35% | 45% | | 40% | 20% |
| T H | I'45 | | | | I'45 | 2' | | 2' | 2'I5 |
| Céphaline K. | 40" | 47" | 49" | 45" | 56" | 56" | | 53" | 67" |
| Plaquettes | 250.000 | 290.000 | 290.000 | 530.000 | 2IO.000 | 860.000 | 490.000 | | |
| Fibrinémie | 3,5 | 7,20 | 8,IO | 7 | | | | | |
| Thrombo-El. | | | | | | | | | |
| R + K | 32mm | 66 | 50 | 28,5 | | | | | |
| A M | 48mm | 44 | 44 | 52 | | | | | |
| I P T | 5 à 9 | 2 | 3 | 8 | | | | | |



N° 7 : Monsieur GAR... Pierre, 66 ans.

Subit le 22 Octobre I970, une pneumonectomie gauche pour un épithélioma épidermoide excavé du segment ventral du lobe supérieur gauche révélé par une hémoptysie. Pas d'antécédent cardiovasculaire.

Dans les suites opératoires immédiates, on note :

- une hyperthermie pendant les trois premiers jours
- nécessité d'une ponction de 450 cc le 2ème jour.

Le malade est mis sous tromexane le 3ème jour à raison de 300 mg par 24 h.

Le 29 Octobre, apparition d'un hématome pariétal évacué.

Commentaires :

I) Le 4ème jour post-opératoire, après 24 heures de traitement par le tromexane, on note une hypercoagulabilité importante surtout du type structural :

AM : 59 mm/48 mm
IPT : I8/5 à 9.

On constate à ce moment que le temps de céphaline-kaolin est à 49 secondes pour un témoin à 43 secondes.

2°) L'isocoagulabilité est obtenue le 27 Octobre, 2 jours après le début du traitement antivitamine K (I cp/24 h).

3°) Le I7ème jour post-opératoire, le tromexane est réduit à la dose de I50 mg/24h et l'on assiste à une remontée biologique de l'hypercoagulabilité puisque 32 jours après l'intervention, on note :

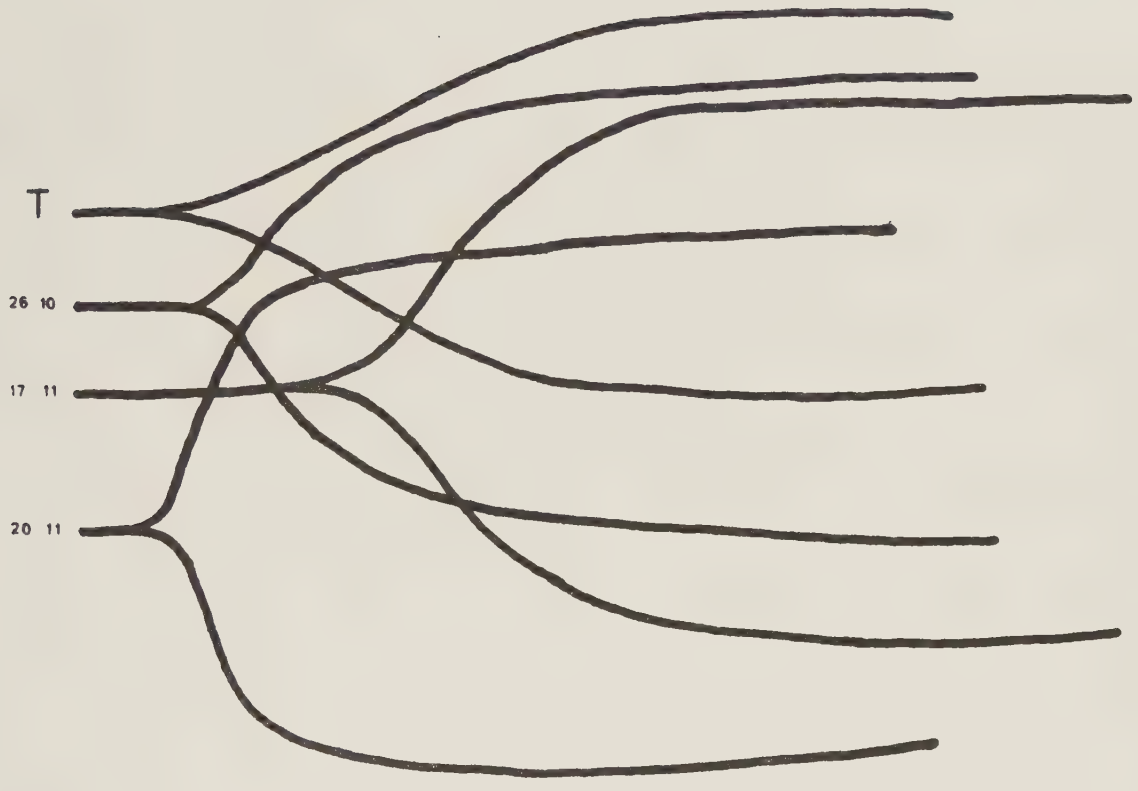
R + K : I5 mm/32

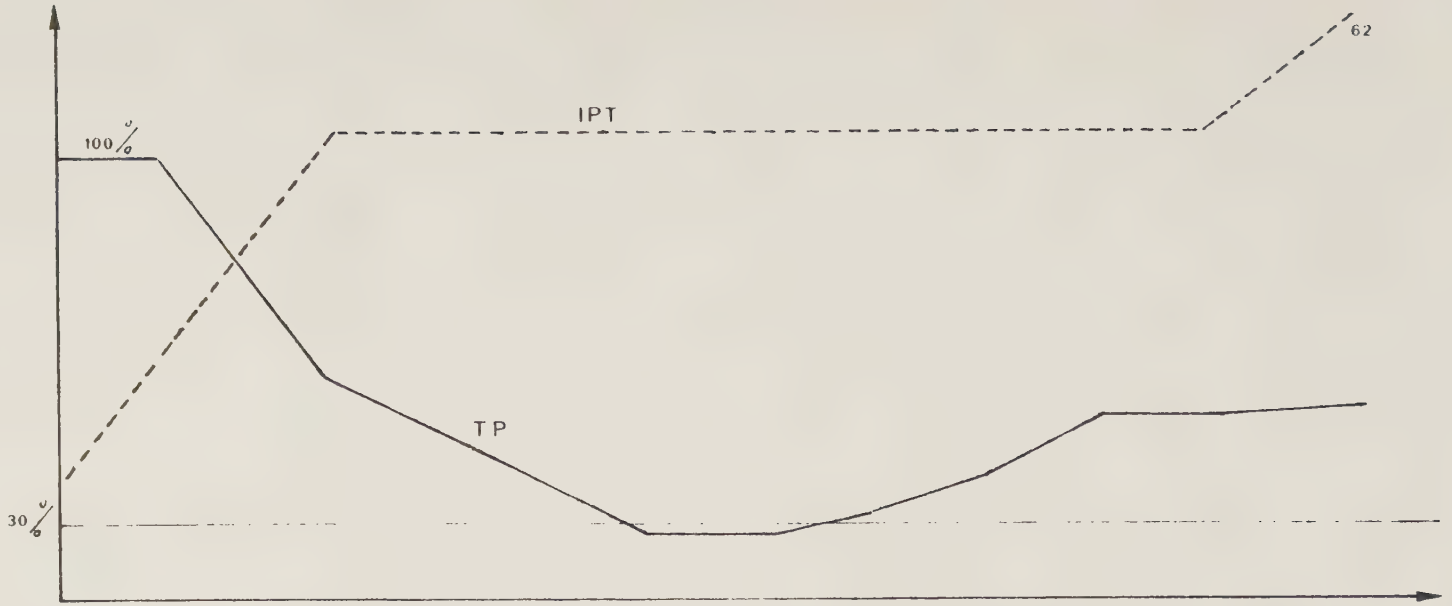
AM : 7I,5/48
IPT : 62/5 à 9

La fibrinémie est alors de 7,30 g/l.

Conclusion : Hypercoagulabilité post-opératoire importante palliée par l'antivitamine K. Il s'agit d'une hypercoagulabilité d'abord structurale, puis mixte.

Cependant, le 7ème jour après l'intervention, apparition d'un hématome pariétal.


T
26 10
17 11
20 11




22/IO
Tr.I

| | 20/20 | 26/IO | 27/IO | 28/IO | 4/II | 5/II | II/II | I3/II | I7/II | 20/II |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| T P | IOO % | 75 % | 55 % | 25 % | 25 % | 35 % | 65 % | 80 % | 80 % | 85 % |
| T H | I'45 | | I'45 | 2' | 2' | 2' | I'45 | I'45 | I'45 | |
| T.Céphaline K. | 43" | 49" | 45" | 52" | 60" | 49" | 44" | 43" | 36" | 40" |
| Plaquettes | | 290000 | | | | | | | | 250.000 |
| Fibrinémie | | | | | | | | | | 79,30 |
| Thromboélast. | | | | | | | | | | |
| R + K | 32mm | 25mm | | | | | | | 44,5 | I5 |
| A M | 48mm | 59mm | | | | | | | 72 | 7I,5 |
| TPT | 5 à 9 | I8 | | | | | | | 20 | 62 |

N° 8 : Monsieur GAR... Raymond, 43 ans

Pneumonectomie gauche intrapéricardique le I4 Décembre I970, avec curage intertrachéobronchique, paraoesophagien et récurrentiel pour un épithélioma bronchique épidermoide du lobe supérieur. Antécédents tabagique, éthylique et bronchitique chronique avec sur le plan respiratoire : toux et expectoration abondante séro-muqueuse.

Wheezing à l'effort. Point douloureux thoracique. Il n'existe pas d'anomalie cardio-vasculaire.

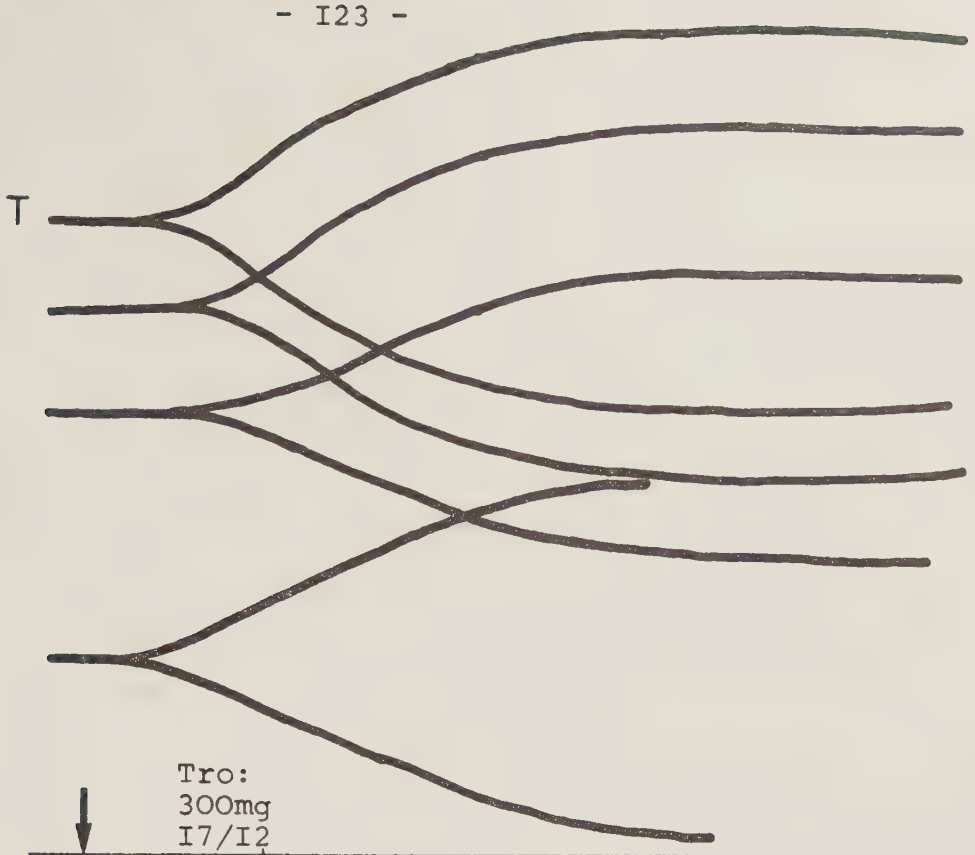
Dans les suites opératoires immédiates, on note un encombrement très important par des sécrétions épaisses, mais amélioration le lendemain. Le malade est levé le 3ème jour.

Mise en traitement par le tromexane à partir du 3ème jour (300 mg/jour).

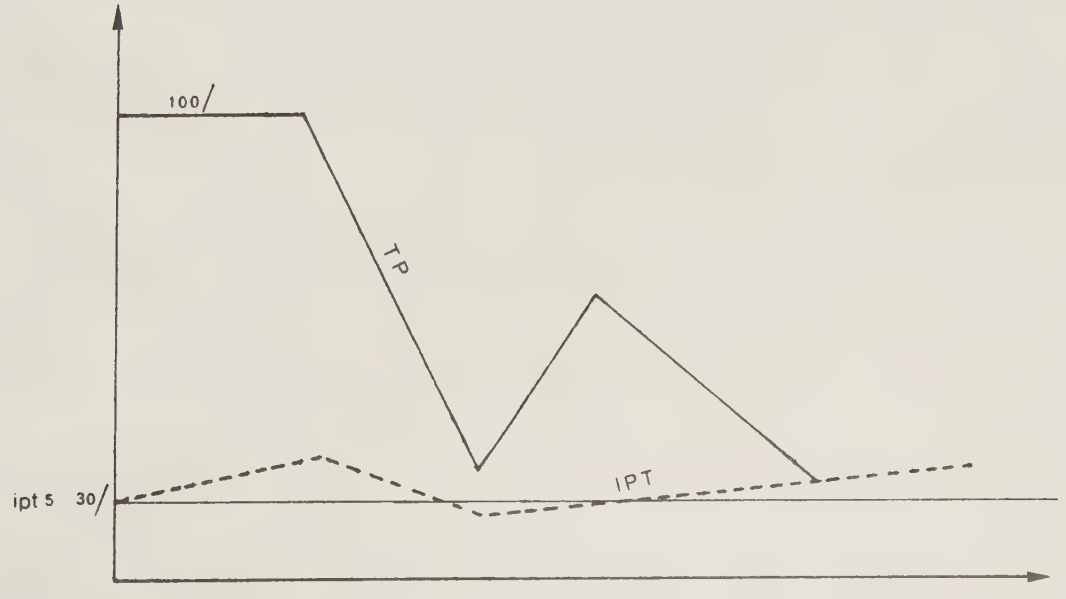
Commentaires :

Les variations dans les résultats biologiques laissent penser que le traitement n'a pas été suivi d'une manière parfaitement régulière. Le malade n'a jamais présenté de signes d'hypercoagulabilité.

Conclusion : Traitement efficace, mais peut être inutile (pas d'hypercoagulabilité vraie, mais hyperfibrinémie plus hyperplaquettose).




| | I4/I2 | I8/I2 | 2I/I2 | 22/I2 | 23/I2 |
|---|---|---|---|---|---|
| T P | I00 % | 35 % | 63 % | 40 % | |
| T H | | I'45 | I'30 | I'45 | |
| T.Céphaline K | | 55" | | 5I" | |
| Plaquettes | 250000 | 270000 | 500000 | 600000 | |
| Fibrinémie | 3g,80 | 4g,60 | 4g,40 | 5g,70 | |
| Thromboélast. | | | | | |
| R + K | | 43,5mm | 35,5 | | 30,5mm |
| A M | | 38 | 48 | | 53 |
| I P T | | 3 | 5 | | 6 |



N° 9 : Monsieur GIL... Michel, 66 ans.

Subit le 9 Octobre I970 une pneumonectomie gauche pour un épithélioma épidermoide de la bronche lobaire inférieure.

Il n'existe pas d'antécédents cardiovasculaires notables, mais l'ECG montre la présence d'un bloc de branche droit qui ne contre indique cependant pas l'intervention.

Suites opératoires simples : le malade est levé le 2ème jour post-opératoire.

Apparition d'une légère hyperthermie les 3ème et 4ème jours.

L'épanchement pleural est ponctionné le 2ème jour.

Un traitement au tromexane est institué à partir du 4ème jour à la dose de 300 mg par 24 heures pendant 9 jours, puis 225 mg par 24 heures à partir du 23.

Commentaires :

I°) Ce malade présentait déjà une hypercoagulabilité pré-opératoire : (TCK 37", 43").

2°) Le IOème jour post-opératoire malgré un TP à 25 % et un temps de CK à 5I"/42", on constate :

- que le temps de Howell est égal à celui du témoin.
- que la constate AM du thromboélastogramme est de 52 mm pour 48 mm (témoin).

Cette discordance semble due à l'hyperplaquettose et l'hyperfibrinémie (et probablement la qualité des plaquettes).

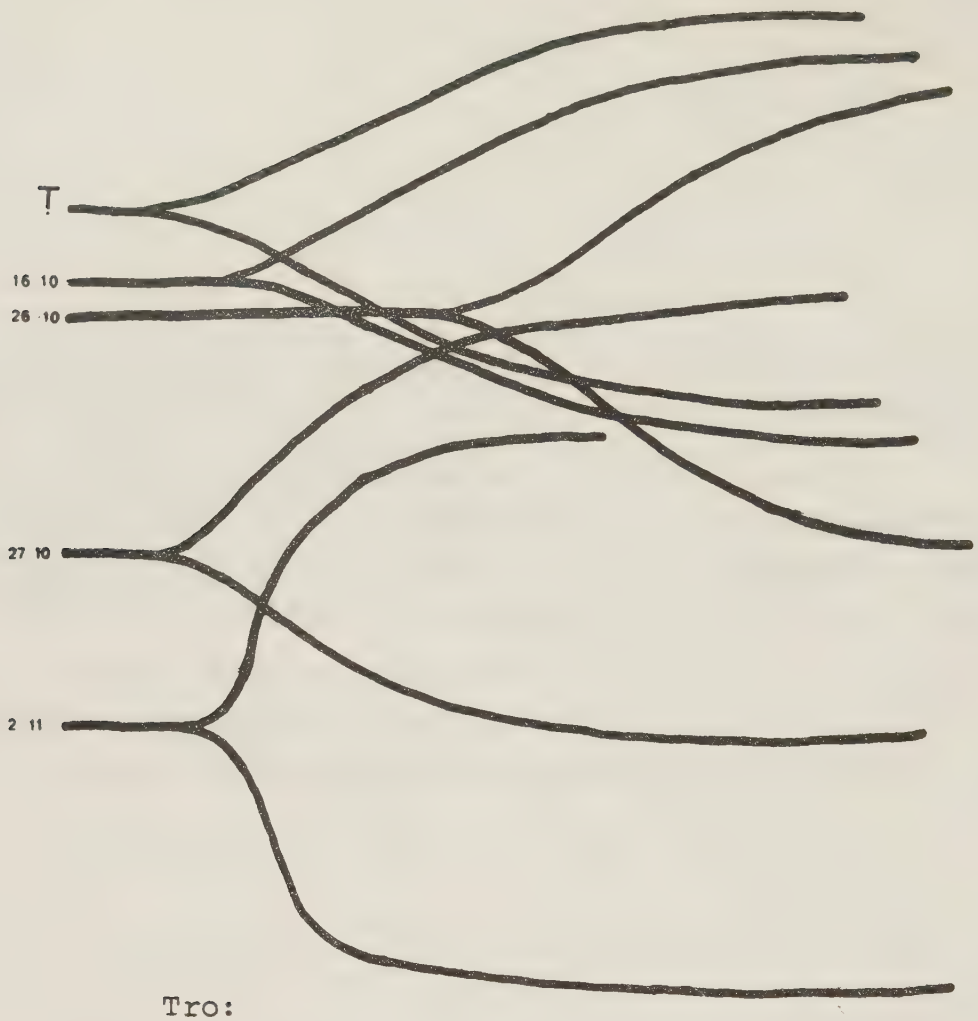
3°) On doit noter l'augmentation rapide et considérable
. du chiffre des plaquettes

. de la fibrinémie

qui présentent un maximum le 2Ième jour : 360.000 plaquettes, fibrinogène : 9,60 g %.

A noter l'apparition secondaire,sous tromexane, d'une hypercoagulabilité importante, malgré le maintien d'un taux de prothrombine inférieur à la normale et d'un temps de Howell égal à celui du témoin.

Conclusion : Traitement efficace et non dangereux au début, mais hypercoagulabilité tardive et importante.

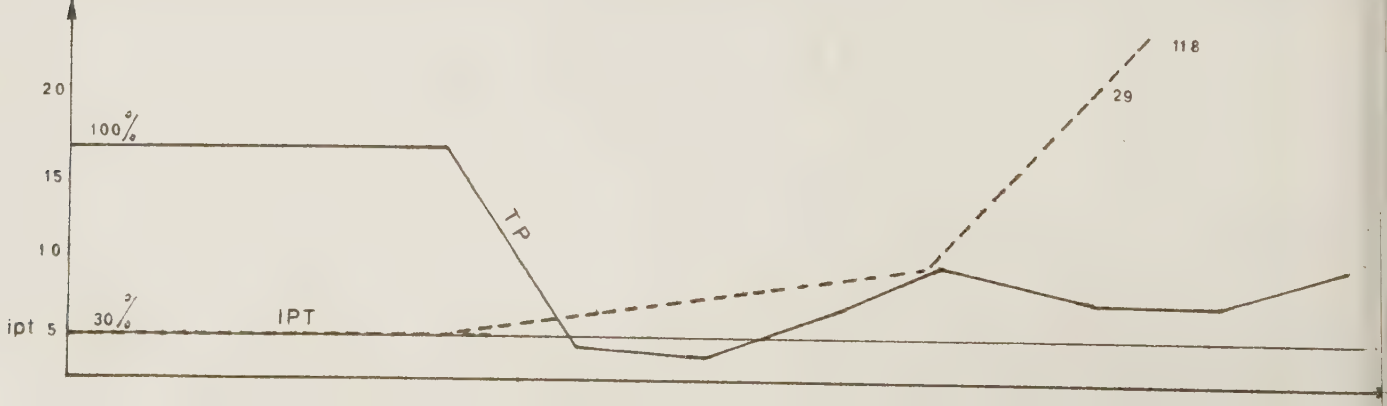



Tro: 300mg 9/IO I3/IO

Tro :225mg

Tr:I50m

| | 6/IO | I4/IO | I6/IO | 20/IO | 23/IO | 26/IO | 27/IO | 30/IO | 2/II |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| T P | IOO % | | 25 % | 20 % | 35 % | 50 % | 45 % | 45 % | 60 % |
| T H | I'30 | | I'45 | 2'I5 | 2'I5 | I'45 | I'45 | I'45 | I'45 |
| T.Céph.K. | 42" | 95" | 53" | 62" | 49" | 48" | | 43" | 47" |
| Plaquettes | | I80000 | 250000 | | | 340000 | 360000 | | 30000 |
| Fibrinémie | | 5,20g | 7g,65 | | | 9g,60 | 9g,60 | | 8g,95 |
| ThromboE. | | | | | | | | | |
| R + K | 32mm | 37mm | 40 | | | 68 | 24,5 | | 2I,5 |
| A M | 48mm | 48 | 52 | | | 65 | 74 | | 78 |
| IPT | 5 à 9 | 5 | 6 | | | 8 | 29 | | II8 |



N° IO : Monsieur LEV... Louis, 64 ans.

Pneumonectomie extrapéricardique droite avec curage ganglionnaire médiastinal pour un épithélioma épidermoide de la bronche de Nelson étendu à la lobaire inférieure.

On ne signale pas d'antécédent cardiovasculaire.

Intervention le II Septembre I970.

Suites opératoires simples. Levé le lendemain de l'intervention.

Tromexane 300 mg/24 h le 3ème jour post-opératoire.

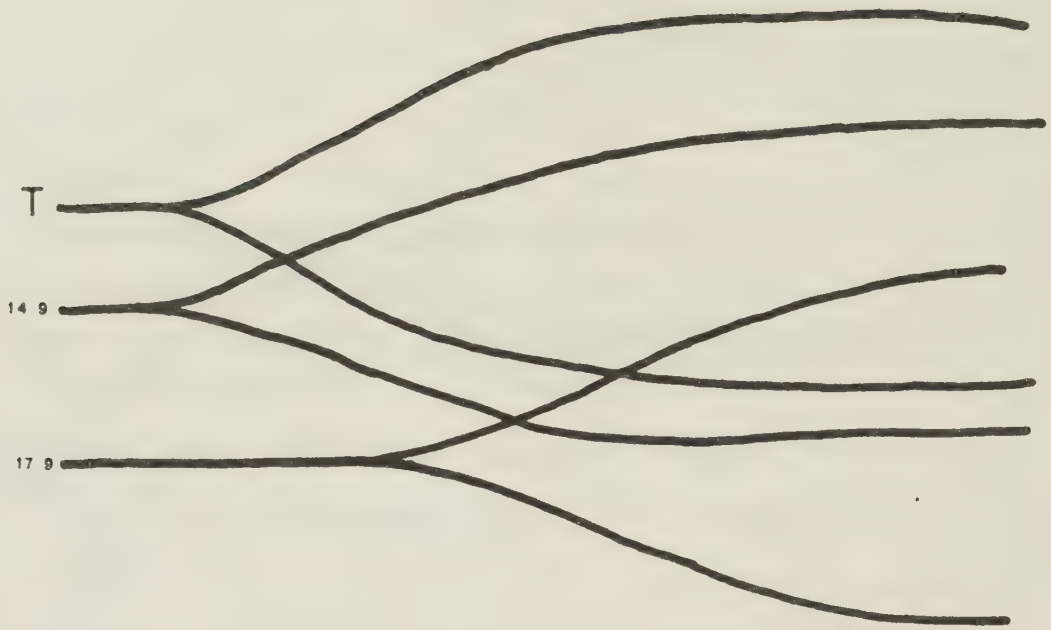
Hyperthermie pendant 2 jours, puis nouvelle poussée le 7ème et 8ème jour.

Ce malade âgé de 64 ans a été mis très tôt au traitement antivitamine K.

Commentaires :

Celui-ci avec une dose de 300 mg/24 h s'est révélé très efficace puisque le 6ème jour post-opératoire, tous les tests de coagulabilité globale montre une hypocoagulabilité très importante, malgré une fibrinémie élevée à 6g,20, et un taux de prothrombine maintenu encore à une valeur de sécurité : 25 %.

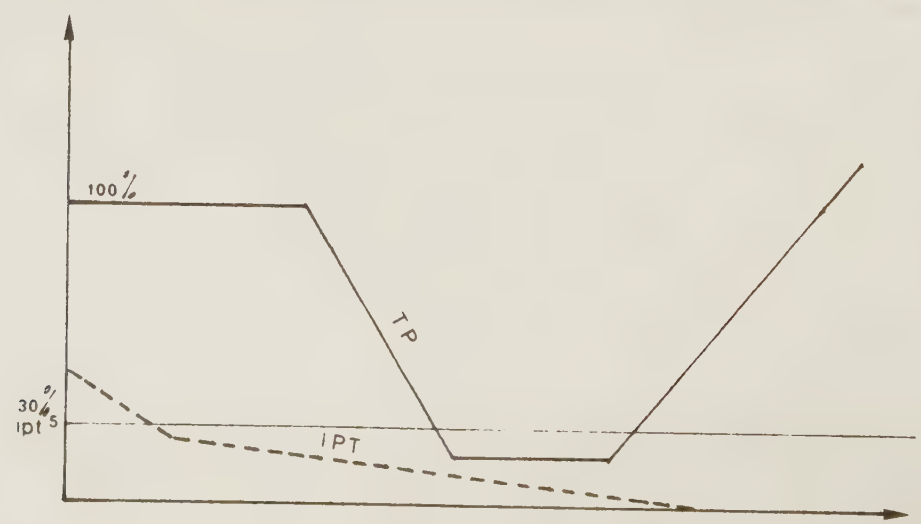
Conclusion : Traitement très efficace et non dangereux, mais peut être inutile.




Tro: 300mg

II/9 ↓ I4/9 ↓ I5/9

| | I4/9 | I5/9 | I7/9 | 23/9 | 25/9 |
|---|---|---|---|---|---|
| T P | | 25 % | 25 % | 65 % | 90 % |
| T H | | 2' | 2'I5 | | I'45 |
| T.Céphaline K. | 43" | 54" | 64" | 54" | 45" |
| Plaquettes | I90.000 | I30000 | I60000 | | |
| Fibrinémie | | | 6g,20 | | |
| Thromboél. | | | | | |
| R + K | 4Imm | | 72mm | | |
| A M | 42mm | | impos | | |
| I P T | 3 | | sible à cal culer | | |



N° II : Monsieur MEN... Albert, 6I ans.

Pneumonectomie G avec curage ganglionnaire pour un épithélioma bronchique épidermoide le 29 Décembre I970.

Suites opératoires : température 38° pendant 48 heures.

Lever 48ème heure.

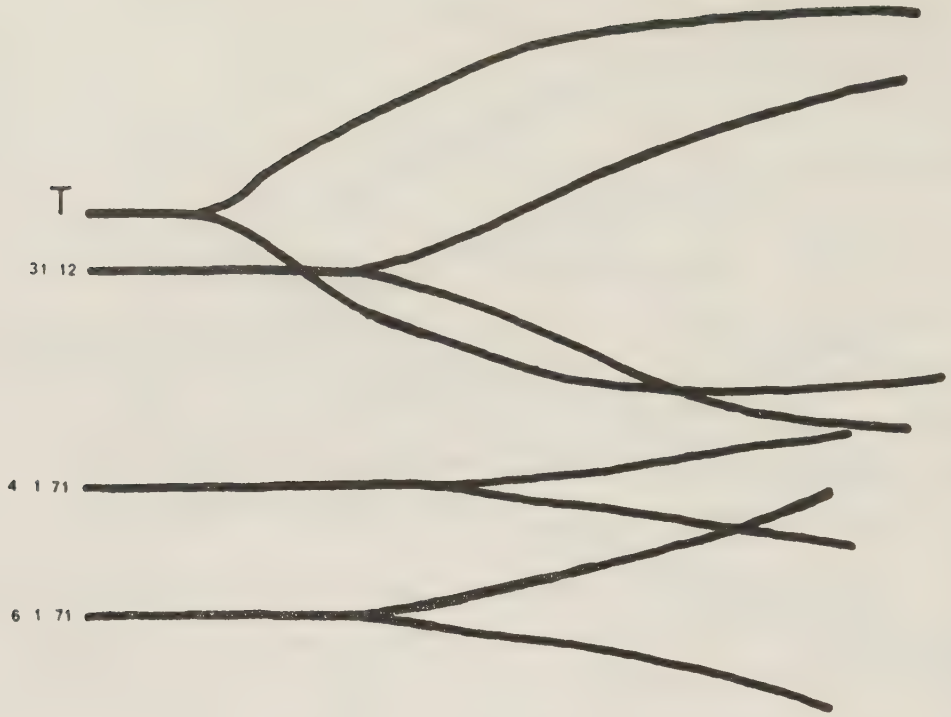
Tachysystolie avec arythmie à I50 par bouffées de la 24ème heure à la 60ème heure + hypotension. Traitement par digitale (cédilanide IV I/2 x 3 jours) et oxygène.

Tromexane 225 mg le soir du 3ème jour
225 mg matin et soir 4ème et 5ème jours
I50 mg matin et soir 6ème jour.

Commentaires :

Ce malade est resté constamment hypocoagulable en post-opératoire, malgré un bilan pré-opératoire normal.

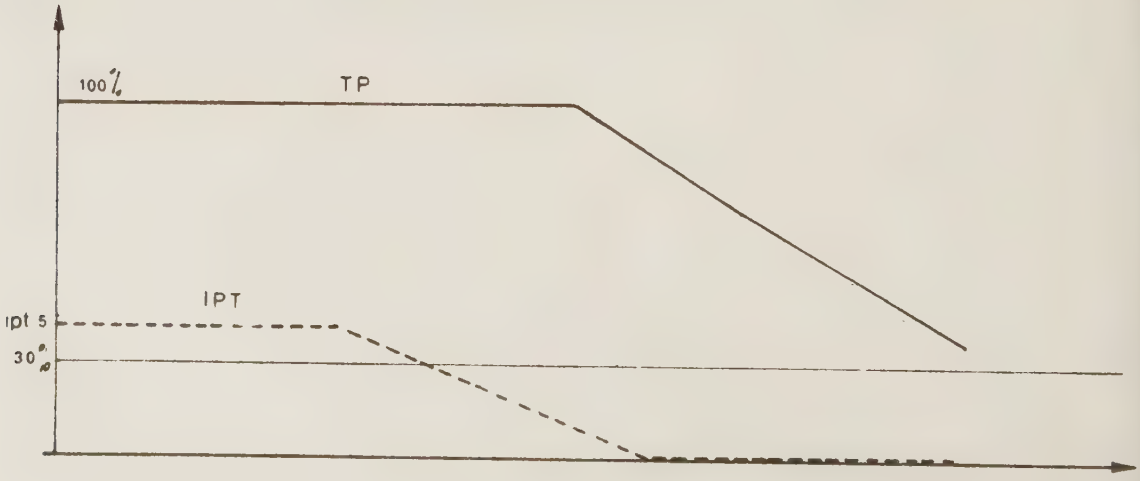
Conclusion : Au total, traitement inutile, mais non dangereux.




Tromexane 300mg I/I

29/I2

| | 3I/I2 | 2/I | 4/I | 6/I |
|---|---|---|---|---|
| T P | I00 % | 45 % | 35 % | |
| T H | | 2 | 3 | 2 |
| Céphaline K. | 49 | 55 | 70 | 62 |
| Plaquettes | 250000 | 260000 | 260000 | 290000 |
| Fibrinémie | 6g,20 | 6g,35 | 6g,20 | 6g,35 |
| R + K | 63mm | | | 84 |
| A M | Impos- | | Impos- | Impos- |
| I P T | 5 à 9 sible à cal culer | | sible à cal culer | sible à cal culer |



N° I2 : Monsieur PAL... Pierre, 57 ans.

Ce malade subit le 28 Septembre I970 une pneumonectomie droite élargie avec un curage ganglionnaire médiastinal pour un néo excavé du segment ventral avec volumineuses adénopathies médiastinales.

Il s'agissait d'un épithélioma malpighien bien différencié.

On ne lui connaît pas d'antécédents cardiaques, vasculaires ou veineux.

Le malade est levé dès le 29 Septembre.

Les suites opératoires sont normales et le traitement par le Tromexane est entrepris le 4ème jour à raison de I50 mg matin et soir, puis en diminuant les doses à partir du IIème jour.

Commentaires :

I°) Malgré une chute du taux de prothrombine à 40 %, ce malade reste hypercoagulable, IPT I7.

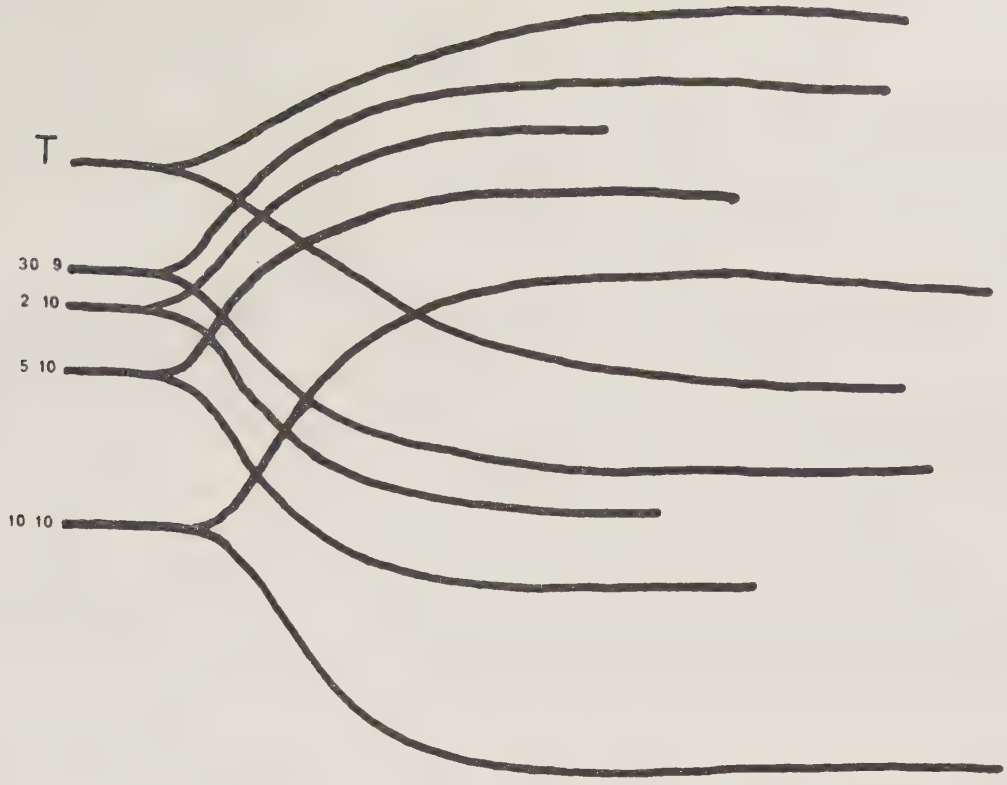
L'hypercoagulabilité est surtout du type structural : AM = 55 mm.

Il y a hyperfibrinémie à 6 g par litre et 325.000 plaquettes.

2°) La diminution progressive des doses de Tromexane à partir du IIème jour a entraîné une remontée très régulière du taux de prothrombine, sans qu'il y ait parallèlement une aggravation de l'hypercoagulabilité.

Conclusion : Au total : traitement anticoagulant to-

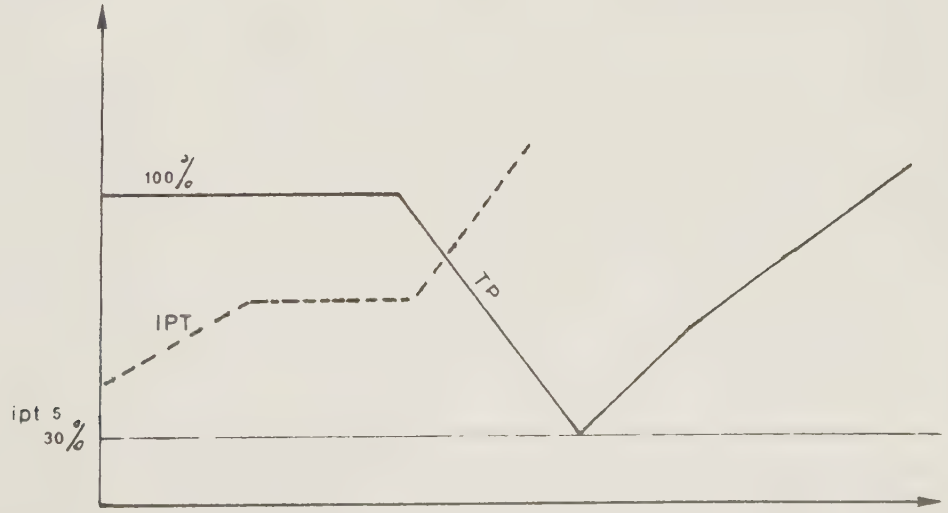
talement inefficace, chez un malade ayant présenté une hypercoagulabilité post-opératoire précoce, mais discrète.




Tro: 300mg 2/IO — Tro: 225mg — Tro: I50mg

28/9 ↓ BILAN PRE OPERATOIRE — 30/9 — ↓2/IO — 5/IO — I2/IO — I6/IO — I9/IO

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| T.P. | IOO % | | 40 % | 60 % | 80 % | 90 % |
| T.H. | I'45 | | I'30 | I'30 | I'30 | I'30 |
| Céphaline Kaolin | 46" | 35" | | 39" | 44" | 40" |
| Plaquettes | 250000 | | 325000 | | | |
| Fibrinémie | 3g,80 | | | | | |
| Thromboélastog. R + K | 22,5mm | 2I,5 | 20,5mm | | | |
| A M | 5I mm | 5Imm | 55mm | | | |
| I P T | II | II | I7 | | | |



N° I3 : Monsieur PON... Raphael, âgé de 63 ans.

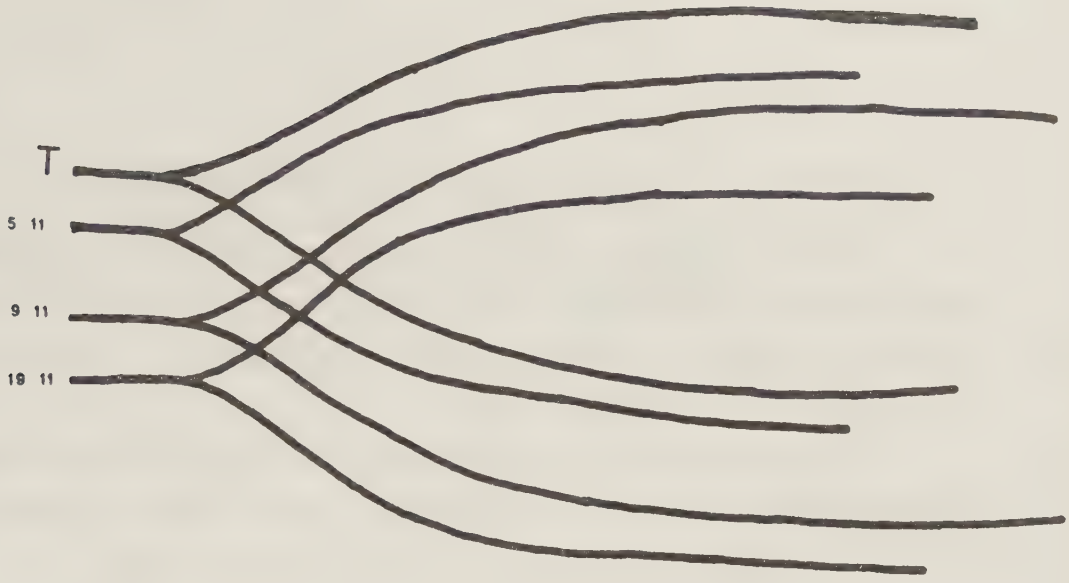
Le 3 Novembre I970, pneumonectomie gauche extra péricardique avec curage ganglionnaire étendu nécessitant la résection du récurrent.

Il s'agit au point de vue histologique d'un épithélioma bronchique épidermoide peu différencié, accompagné de larges plaques de nécrose et d'une stroma réaction modérée. Il existe un envahissement ganglionnaire important.

Il n'existe pas d'antécédent cardiovasculaire. Ce malade a subi une gastrectomie pour ulcère en I947.

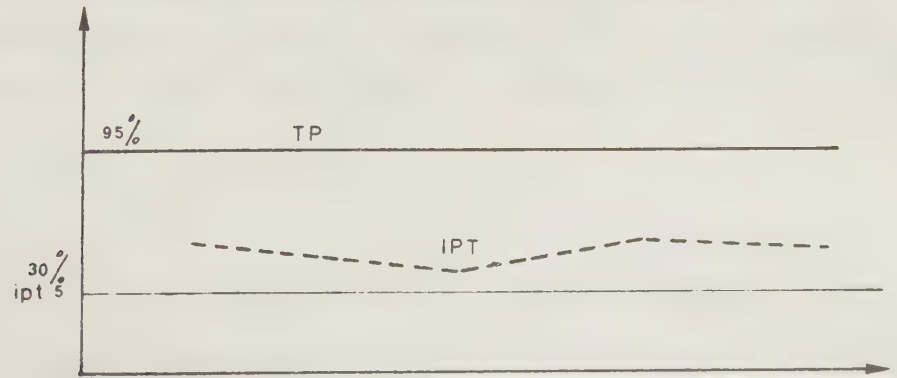
Les suites opératoires sont simples. Le malade se lève le lendemain de l'intervention. Reste apyrétique et l'épanchement dans la loge de pneumonectomie ne nécessite pas de ponction. Pas de traitement anticoagulant.

Conclusion : Le traitement anticoagulant n'a pas été utile.




3/II

| | 7/IO | 5/II | 9/II | I9/II |
|---|---|---|---|---|
| T P | 95 % | | | |
| T H | I'45 | | | |
| T.Céphaline K. | 38" | 29" | 34" | 36" |
| Plaquettes | | 260000 | 420000 | 600000 |
| Fibrinogène | | 6,20g/l | 6,IOg/l | 5,30g/l |
| Thromboélastogram. | | | | |
| R + K | 32mm | 28mm | 32,5mm | 3Imm |
| A M | 48mm | 47/48mm | 53mm | 50mm |
| I P T | 5 à 9 | 7 | 8 | 8 |
| Temps de Thrombine | | | | |
| pur | I8"/I8" | | | |
| dilué | I8"/20" | | | |



N° I4 : Monsieur QUA... Réno, âgé de 67 ans.

Le 26 Novembre I970, pneumonectomie gauche extra péricardique palliative, pour un épithélioma épidermoide excavé du lobe supérieur gauche avec envahissement pariétal superficiel et extension médiastinale.

L'affection a été révélée par des crachats hémoptoiqùes accompagnant douleur thoracique, toux, amaigrissement.

Antécédents : il s'agit d'un hypertendu.

Dans les suites post-opératoires immédiates, on note :

I°) Une hyperglycémie à 4,70 g traitée par l'insuline ordinaire à partir du Ier décembre.

2°) Des tests hépatiques perturbés :

- Hanger +++
- BSP : I5' 60
- 45' 25

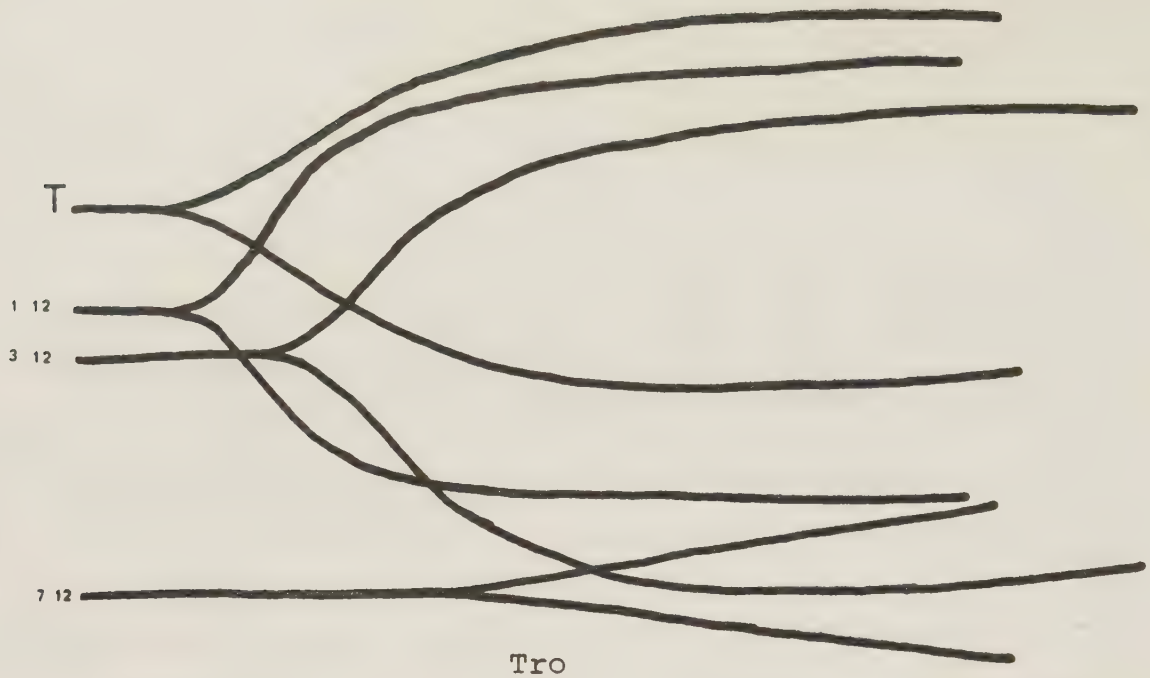
Ce malade reçoit 300 mg de Tromexane à partir du soir du 29 Novembre I970. Malgré un effondrement du taux de prothrombine dès le Ier Décembre I970, hypercoagulabilité persistante décrochant brutalement le 4 Décembre I970. Il faut noter dans les bilans fractionnés du 3 Décembre I970, l'importance du déficit en proconvertine et facteur stuart. Pas d'accident cependant.

Commentaires :

Sensibilité particulière au tromexane de cet insuffisant hépatique avec effondrement du taux de prothrombine pour une dose initiale discrète. A noter la dépression particulièrement

marquée de la proconvertine. L'hypercoagulabilité induite est par contre très relative au d ébut et n'apparaît réellement qu'à partir du dixième jour post-opératoire.

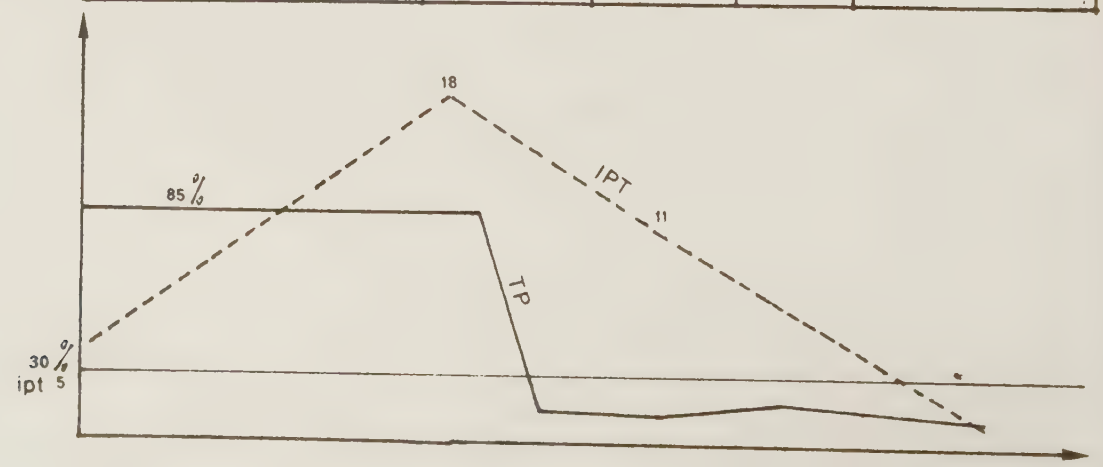
Conclusion : Traitement dangereux et peu efficace chez un insuffisant hépatique.




Tro 225mg 26/II 29/II

Tro : I50mg

| | 23/II | I/I2 | 3/I2 | 4/I2 | 7/I2 |
|---|---|---|---|---|---|
| T P | 85 % | I5 % | IO % | I5 % | IO % |
| T H | 2' | 2' | 2'I5 | 2'I5 | 2'30 |
| Temps Céphal. | 42" | 63" | 67" | 78" | 44" |
| Plaquettes | | 340000 | | | 420000 |
| Fibrinémie | 3,60g | 6,IOg | 5,95g | | 6,60g/l |
| Thromboélastog. | | | | | |
| R + K | 32mm | 24mm5 | 39 | | II9mm5 |
| A M | 48mm | 59mm | 63 | | Impossible |
| I P T | 5 à 9 | I8 | II | | à calculer |
| Temps de thrombine | | | | | |
| pur | | | 26" | | |
| dilué | | | 22"/I9" | | |
| Pro accélérine | | | 75% | | |
| Proconvertine + F. stuart | | | /5% | | |
| Prothrombine | | | 20 % | | |



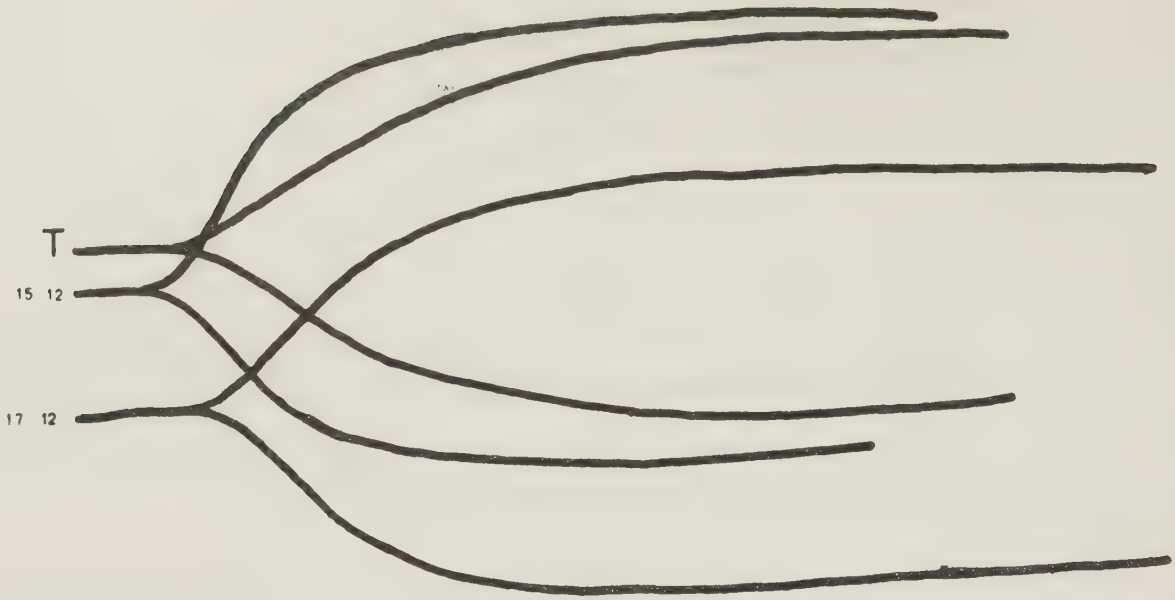
N° I5 : Monsieur ROD... Pierre, âgé de 2I ans.

Subit le II Décembre I97O, la totalisation d'une pneumonectomie gauche pour aspergillose et bronchectasie récidivivante.

Ce malade a déjà subi en I96I une lobectomie inférieure G et une lingulectomie pour bronchectasie.

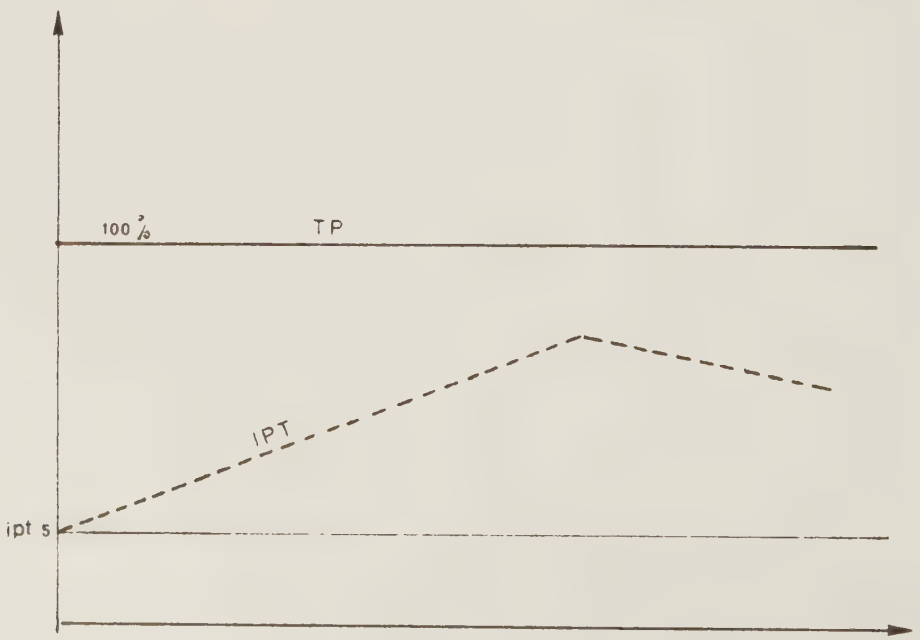
Les suites opératoires sont très simples. Les bilans d'hypercoagulabilité ne montrent qu'une discrète thrombophilie transitoire le 4ème jour post-opératoire. Pas de traitement anticoagulant. Ponctions itératives pour épanchement important, puis pour traitement local à l'amphotéricine B.

Conclusion : Pas d'hypercoagulabilité notable. On note seulement une hyperfibrinémie et une hyperplaquettose. Au total, le traitement anticoagulant aurait été inutile chez ce sujet très jeune.




II/I2

| | 27/II ! | 28/II | I5/I2 | I7/I2 |
|---|---|---|---|---|
| T P | I00 % | | | |
| T H | | 2' | | |
| Céphaline K. | 47" | 43" | 38" | 33" |
| Plaquettes | I70000 | | I70.000 | 240.000 |
| Fibrinogène | 3,40 | | 4g,60/l | 4g80/l |
| Thromboélastogr. | | | | |
| R + K | 32mm | | 2Imm | 26mm |
| A M | 48mm | | 5Imm | 54mm |
| I P T | 5 à 9 | | I3 | II |



N° I6 : Monsieur SAN... Fernando, âgé de 64 ans.

Pneumonectomie droite transpéricardique avec résection de l'oreillette pour un épithélioma épidermoide du lobe inférieur le 29 Décembre I970.

Suites opératoires :

Apyrétique les premiers jours
Sub-fébrile à partir du 5ème jour.

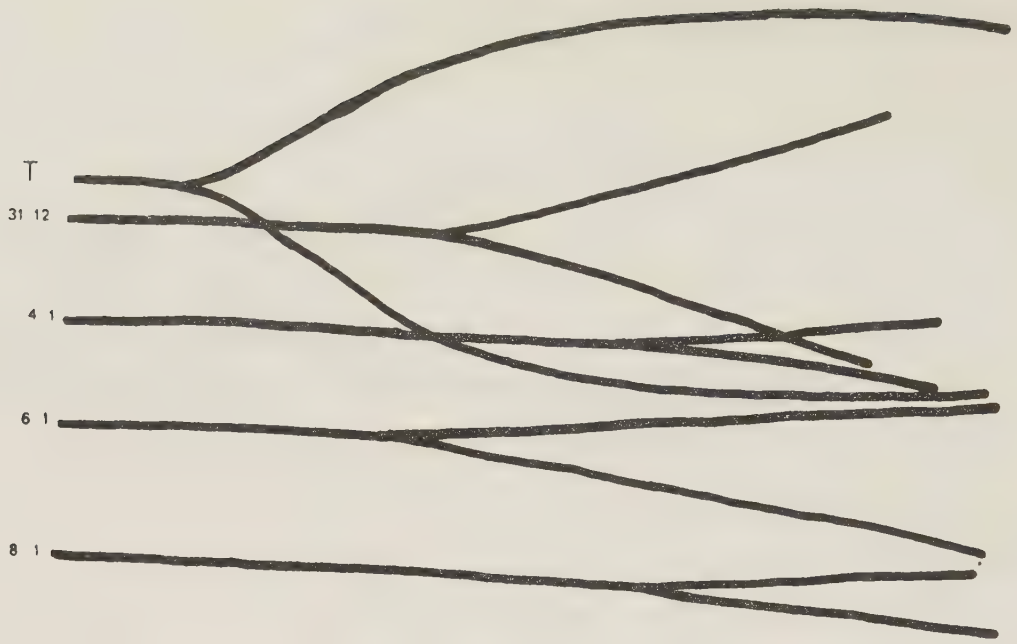
Antécédents : gastrectomie pour ulcère.

Tromexane : 225mg x 2 à partir du 4ème jour, puis
I50mg x 2 à partir du 6ème jour.

Commentaires :

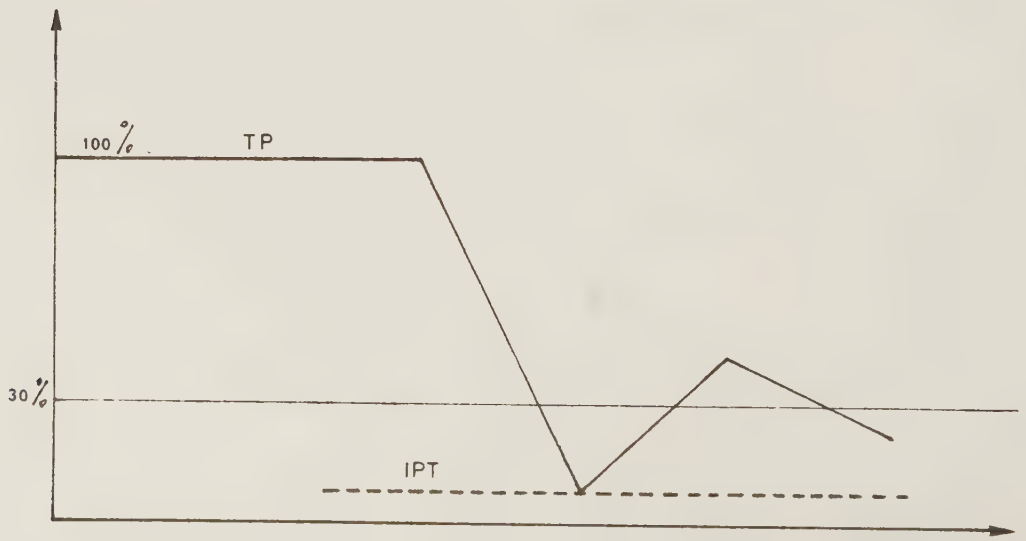
- Taux de prothrombine inférieur à IO %, 48 heures après le début du traitement.
- Hypocoagulabilité chronométrique et structurale importante.
- Persistance d'une hyperfibrinémie et d'une hyperplaquettose.

Conclusion : Traitement peut-être inutile, mais dangereux. Une hypercoagulabilité s'est bien manifestée, mais au prix d'un risque hémorragique important.




Tro 2/I

| | 29/I2 | 3I/I2 | 4/I | 6/I | 8/I |
|---|---|---|---|---|---|
| T P | | | IO% | 33% | 25% |
| T H | I'45 | | 2.30 | 2 | 2.45 |
| Céphaline K | 45" | 45 | 62 | 70 | 69 |
| Plaquettes | 200.000 | 230.000 | 260.000 | 4IO.000 | 580.000 |
| Fibrinémie | 3.80 | 5.80 | 6 | 6.20 | 5.00 |
| R + K | 32mm | 84 | 73 | I2I | 77 |
| A M | 48 | Valeurs impossibles | | | |
| I P T | 5 à 9 | | à calculer | | |



N° I7 : Monsieur SCA... Gabriel, âgé de 42 ans.

Pneumonectomie gauche élargie transpéricardique, le 2 Octobre I970 pour un épithélioma de la bronche souche gauche avec atelectasie massive. Curage ganglionnaire intertrachéo-bronchique.

Anat. Pathologique :

Epithélioma malpighien bien différencié n'ayant pas envahi les ganglions intertrachéobronchiques, ni phréniques.

Suites opératoires simples sur le plan local et cardio-respiratoire , mais fièvre en plateau à 38° à partir du 3ème jour jusqu'au I5ème jour post-opératoire.

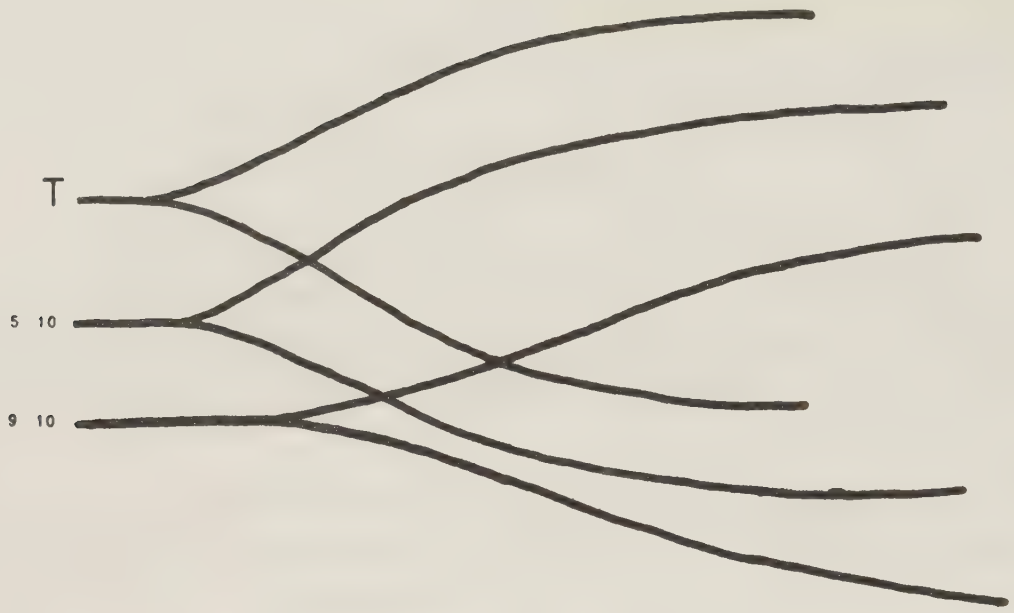
Mis au Tromexane au matin du 3ème jour post-opératoire à raison de 300 mg par 24 heures. Premier lever le 2ème jour.

Commentaires :

I°) Pour ce malade, le traitement par le tromexane a été d'une efficacité satisfaisante.

2°) Le taux de prothrombine n'est jamais tombé au-dessous de 35 %, mais les temps de coagulation ont toujours été allongés pendant la durée du traitement. Cependant, la constante transversale Am du thromboélastogramme est légèrement augmentée.

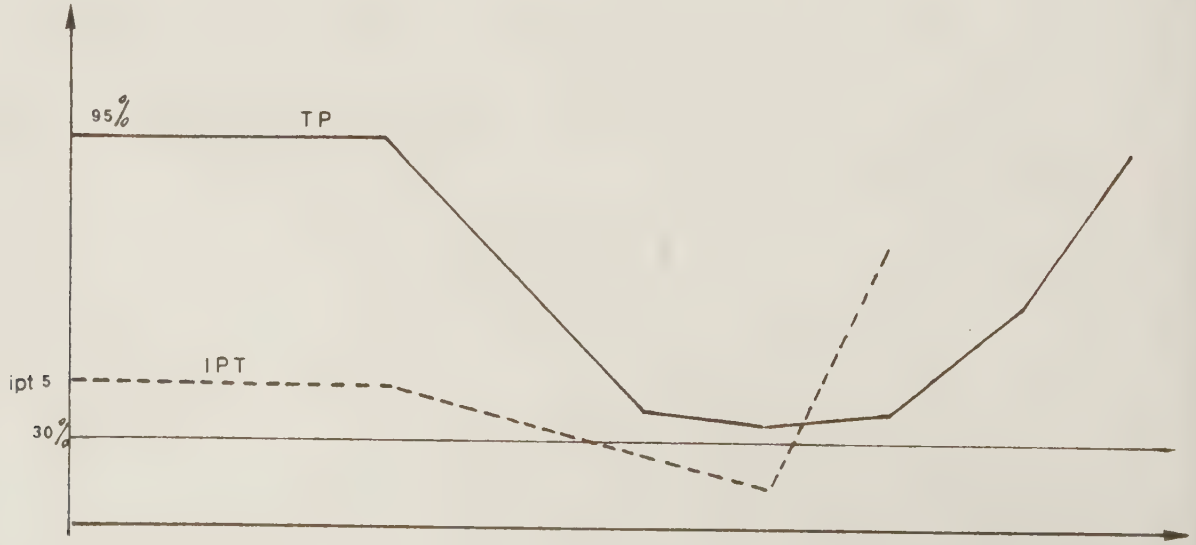
Conclusion : Traitement efficace pour un abaissement modéré du taux de prothrombine, mais peut être inutile (pas d'hypercoagulabilité démontrée, mais hyperfibrinémie + hyperplaquettose).




Tro: 300mg 5/IO

2/9

| | I8/9 | 5/IO | 7/IO | 9/IO | I4/IO | I6/IO | I9/IO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| T.P. | 95 % | | 40% | 35% | 45 % | 50% | 80% |
| T.H. | I'45 | | 2'30 | 2' | 2' | 2' | 2' |
| T.Céphaline K. | 48" | 58" | 6I" | 58" | 52" | 54" | 52" |
| Thromboél. | | | | | | | |
| R + K | 32mm | 33,5 | 59 | 29 | | | |
| A M | 48mm | 52,5 | 49 | 52 | | | |
| I P T | 5 à 9 | 6 | 3 | 8 | | | |
| Plaquettes | 250000 | 300000 | 380000 | 500000 | | | |
| Fibrinogène | 3,80 | 6,90 | 6,90% | 6,60% | | | |



III - ANALYSE DES RESULTATS

Les résultats que nous avons obtenus paraissent au premier abord assez disparates. Nous avons cependant pu reclasser ces I7 observations en 4 groupes différents en fonction

. de l'existence d'un risque thromboembolique réel et nous avons ainsi opposé

- les malades où le traitement nous a paru inutile parce que l'IPT sur les thromboélastogrammes ne s'est jamais élevé au-dessus de 9.

- les malades où le traitement préventif paraissait nécessaire parce que l'IPT supérieur à IO signait un état thrombophilique.

. de l'efficacité du traitement anticoagulant suivant qu'il réduisait les signes d'hypercoagulabilité et maintenait

- le temps de Howell
- le temps de céphaline-kaolin et
- l'IPT.

Au-dessous de la limite supérieure de la normale ou bien laissait I ou plusieurs d'entre eux dans la zone d'hypercoagulabilité.

. du caractère dangereux du traitement lorsque le taux de prothrombine s'abaissait, même d'une manière passagère, au-dessous de 20 %.

. et enfin l'apparition d'un accident hémorragique ou

thromboembolique nous a permis d'individualiser les cas compliqués.

A - Utilité du traitement anticoagulant préventif

Sur les I7 cas étudiés

I°) 6 fois le traitement anticoagulant préventif paraissait indiqué, car ces 6 malades ont présenté dans les suites opératoires une hypercoagulabilité avec altération concordante

- du thromboélastogramme
- du temps de céphaline-kaolin.

La survenue de cette hypercoagulabilité étant variable dans le temps

- 3ème jour (4-7-I2)
- 4ème jour (I5)
- 5ème jour (I4)
- 6ème jour (I).

Dans un cas cependant, le traitement n'a pas été institué car chez ce malade jeune (obs. I5), l'intervention avait été très hémorragique.

2°) 7 fois le traitement était peut être inutile. Le thromboélastogramme et le temps de céphaline-kaolin sont restés dans les limites de la normale. Mais le traitement anticoagulant (5 fois sur 6) a peut être masqué une hypercoagulabilité secondaire car il existait,

- une hyperfibrinémie supérieure à 5 g
- une hyperplaquettose supérieure à 400.000,

à partir du

- 7ème jour (I7-6-8)
- 9ème jour (2-I6)
- I2ème jour (3-5).

3°) 3 fois le traitement a paru totalement inutile

- car aucun signe de tendance thrombophilique n'est apparu avant ou sous traitement, pour deux malades (II-IO).

- car malgré l'absence de traitement et l'hyperfibrinémie + hyperplaquettose secondaire, le thromboélastogramme et le temps de céphaline kaolin sont restés normaux, pour un malade (I5).

4°) I fois le traitement ne serait devenu utile que lorsqu'il a été diminué car ce malade (9) a présenté une hypercoagulabilité d'apparition progressive sans traitement anticoagulant avec une hypercoagulabilité franche le I9ème jour post-opératoire.

B - Efficacité du traitement anticoagulant

Sur les I5 malades soumis à un traitement anticoagulant systématique aux antivitamines K, nous avons apprécié l'efficacité de celui-ci en fonctionde deux critères :

- modification significative du TEG
- test d'efficacité classique : allongement du temps de Howell.

I°) Le TEG a été modifié d'une manière significative

5 fois (2-4-IO-I4-I6) seulement,

mais 4 fois (3-5-7-II), les résultats ne sont pas interprétables. Si l'on tient compte des 4 malades qui n'ont pas reçu de traitement ou un traitement trop tardif pour être apprécié, dans 4 cas, le TEG n'a pas été modifié par le traitement. Dans ces 4 cas, les constantes longitudinales se sont progressivement raccourcies sous antivitamine K, tandis qu'une hypercoagulabilité structurale apparaissait.

2°) Le temps de Howell

est resté égal ou inférieur au témoin dans 4 cas (2-6-8-I2) malgré un abaissement significatif et parfois dangereux (2) du taux de prothrombine. Dans les autres cas, la variation moyenne était de I5 secondes (2 minutes pour un témoin à I,45) avec à 3 reprises seulement un temps de Howell atteignant 2 minutes 30.

C - Les risques de ce traitement, enfin, nous ont paru importants malgré cette apparente inefficacité.

I°) Sur le plan biologique

5 fois, en effet, (2-3-4-I4-I6) le taux de prothrombine s'est abaissé au-dessous de 20 % pour des doses initiales toujours modérées. Cet effondrement du taux de prothrombine est survenu dans 2 cas tardivement. I fois alors même que l'on avait déjà réduit la posologie initiale, ce qui montre bien la variabilité de la sensibilité aux antivitamines K suivant l'individu, mais aussi, chez un même malade, suivant le moment de l'évolution.

Il faut noter dans deux cas l'existence d'un taux

de prothrombine inférieur à 50 %, et dans deux autres cas, pour un taux de prothrombine à I5 %, un effondrement du taux de proconvertine dont la sensibilité aux antivitamines K nous parait très particulière comme nous l'avions déjà signalé chez l'un de nos malades décédé d'une insuffisance respiratoire aigue après hémorragie intrapleurale dans la série B.

2°) Sur le plan clinique

Dans le cadre de cette distorsion de l'hémostase normale, deux complications sont survenues :

L'une (obs. N° 4) a été, à la fois hémorragique et thromboembolique , puisque ce malade, après des suites opératoires immédiates troublées par une hémorragie intra-pleurale avait été mis assez tardivement, et devant l'existence d'un état sub-fébrile, à une dose d'antivitamine K très modérée. Une hémorragie intrapleurale secondaire de gravité moyenne nous a amené à diminuer progressivement les doses d'antivitamine K, malgré cette précaution thérapeutique supplémentaire, ce malade a présenté une thrombophlébite discrète de la jambe gauche annoncée par une douleur au mollet le 9ème jour post-opératoire et confirmée par un oedème transitoire le 28ème jour post-opératoire.

L'autre (obs. N°9) est un hématome pariétal, extériorisation possible cependant de l'épanchement de la loge de pneumonectomie.

CONCLUSION : Au total

4 fois le traitement était inutile

I3 fois le traitement anticoagulant parait justifié dont 6 fois seulement d'une manière certaine.

Sur I4 malades traités initialement,

5 fois le traitement était efficace et non dangereux,

5 fois, il était efficace, mais dangereux,

2 fois, il est resté inefficace,

2 fois, il s'est compliqué dont une fois d'une manière sérieuse avec cette séquence habituelle des traitements préventifs compliqués : hémorragie, puis phlébite.

## IV - COMMENTAIRES

### A) Critiques

On peut aisément critiquer le protocole de cette 3ème série de malades.

- Il s'agit d'une série très courte, hétérogène quant aux individus étudiés, incomplète parfois dans les bilans post-opératoires.

- Les bilans eux-mêmes sont sujets à caution. Nous l'avons déjà fait remarquer, dans la première série de ce travail, il n'existe pas encore de test biologique parfait explorant l'hypercoagulabilité. Les tests que nous utilisons ne sont qu'un reflet grossier de la réalité. L'exploration veineuse par des phlébographies post-opératoires précoces, et plus récemment l'utilisation de procédés isotopiques (fibrinogène marqué) montre bien que les thromboses veineuses se produisent souvent trop tôt après l'intervention, voire même en per opératoire, à un stade où les bilans d'hypercoagulabilité nous ont paru iso ou hypocoagulables (II5).

La batterie de tests que nous utilisons n'est donc certainement pas parfaite, elle n'apprécie pas, en particulier, ce phénomène fondamental de la thrombose post-opératoire qu'est l'adhésivité plaquettaire. Limitée dans ses possibilités, elle a au moins le mérite de donner au clinicien une quantification biologique d'un état qui jusque là lui restait ignoré et dont il n'observait que les conséquences pathologiques tardives.

- La répétition de ces bilans dans le temps est enfin certainement insuffisante. Pour saisir l'apparition de ce que

nous appellerons, faute de terme plus exact, l'hypercoagulabilité biologique, il eût été nécessaire de faire des examens quotidiens et même de les répéter plusieurs fois dans la journée pour en vérifier la fidélité. Les renseignements que nous apporte cette série ne nous paraissent cependant pas sans intérêt et un certain nombre de conclusions ou tout au moins d'impressions peuvent être retenues.

I - L'hypercoagulabilité biologique est variable, dans son apparition (3ème ou 5ème jour habituellement dans notre série, mais parfois beaucoup plus tardive, jamais immédiate), dans sa durée (quelques jours à quelques semaines), dans son intensité, d'un sujet à l'autre et chez un même sujet. C'est là, peut être l'écueil principal d'un traitement anticoagulant systématique.

2 - Le thromboélastogramme parait le test de base dans le dépistage d'une hypercoagulabilité. Les autres tests sont des tests d'appoint dont la variation se fait en règle dans le même sens, mais d'une manière souvent moins significative.

3 - Hyperplaquettose et hyperfibrinémie ne sont pas constamment synonymes d'hypercoagulabilité.

4 - Le traitement anticoagulant préventif par les antivitamines K plus finement analysé dans cette série que par la comparaison des 2 séries précédentes, parait d'un intérêt restreint.

Certes, il est efficace 2 fois sur 3, mais au prix d'un risque biologique non négligeable I fois sur 2, inefficace ou manifestement inutile I fois sur 3, il est compliqué 2 fois sur I7 cas d'un accident hémorragique.

## CONCLUSION

Le but de ce travail était :

- d'apprécier les résultats d'une thérapeutique préventive post-opératoire des accidents thromboemboliques sur une même catégorie de malades;

- de situer exactement la place des antivitamines K dans ce traitement;

- de conclure, enfin, en essayant de déterminer la conduite future à adopter, en s'appuyant sur les conceptions actuelles des traitements anticoagulants et de leurs indications.

I) Place des Antivitamines K dans la prévention des accidents thromboemboliques post-opératoires.

Nous avons pu disposer pour cela des dossiers de 348 pneumonectomisés, dont ceux de I47 malades traités systématiquement par le tromexane le 3ème jour post-opératoire.

Cette interventionde chirurgie thoracique nous a paru être un modèle idéal pour cette étude, car il s'agit d'une intervention stéréotypée, particulièrement thrombogène, et présentant de plus, un risque hémorragique élevé, dans laquelle un accident embolique pulmonaire sur un poumon restant, se traduira pratiquement toujours par des signes cliniques évidents. Or, on sait, grâce aux études scintigraphiques, l'extrême fréquence des infarctus pulmonaires passés cliniquement inaperçus (Parienté, II8).

Il se trouve qu'à Toulouse, dans ce type d'intervention, un traitement systématique aux antivitamines K (Tromexane) est utilisé depuis I964.

Nous avons comparé deux séries de pneumonectomisés, l'une composée de malades traités par le Tromexane le 3ème jour post-opératoire, l'autre servant de témoin et composée de malades ne bénéficiant pas d'un traitement anticoagulant préventif.

Certes, l'expérimentation est bien imparfaite. Les malades des deux séries n'ont pas été opérés à la même époque et entre I958 et I970, de nombreux progrès ont été réalisés en ce qui concerne :

I°) Le Nursing post-opératoire, grâce à un personnel de plus en plus qualifié, la mobilisation et le lever précoce empêchant la stase veineuse.

2°) L'anesthésie et la réanimation avec ses moyens diagnostics et thérapeutiques nouveaux, luttant efficacement contre l'hémoconcentration, l'anémie, l'hypoxie et les perturbations cardiovasculaires.

3°) L'acte technique chirurgical lui-même est certainement plus parfait.

Tous ces progrès ont contribué, de façon très importante à la régression des accidents thromboemboliques entre les deux époques considérées.

De toutes façons, une véritable randomisation est difficile à réaliser dans ce domaine. En effet, on ne peut priver une partie des malades, de ce qu'on considère comme un avantage réel.

Cependant, le bilan comparatif des complications par trouble de l'hémostase dans les 2 séries permet déjà de douter

de l'efficacité et de l'innocuité du traitement antivitamine K.

En effet, mortalité et morbidité globales par complications thromboemboliques ou hémorragiques, sont sensiblement identiques, mais parallèlement à une diminution nette des thromboses et embolies pulmonaires, on assiste à une augmentation importante de phénomènes hémorragiques (hématomes pariétaux, hémorragie grave dans la loge de pneumonectomie) et de menaces hémorragiques dépistées biologiquement par la constatation d'un taux de prothrombine à IO ou 20 %.

La diminution des thromboses ne semblent pas être uniquement la conséquence du traitement préventif anticoagulant. Par contre, l'augmentation du risque hémorragique est certainement due à son emploi.

Ce risque, que l'on peut admettre dans le traitement curatif d'une thrombose déjà constituée, ne peut être accepté lorsqu'il s'agit d'un traitement préventif chez des sujets qui ne présentent pas, a priori, un risque majeur de thrombose.

Pour compléter cette étude comparative grossière, nous avons suivi I7 pneumonectomisés récents par des bilans d'hypercoagulabilité répétés. Ces malades ont été mis en traitement préventif par le tromexane, sauf les cas qui semblaient de prime abord, présenter un risque hémorragique majeur, ou ne paraissaient pas devoir constituer une hypercoagulabilité.

Cette série, bien courte, il est vrai, nous a permis de montrer :

I°) La valeur des tests biologiques dans le dépistage du risque thromboembolique ou hémorragique. Il n'existe pas

de tests scientifiques capables de déceler d'une manière satisfaisante, l'hypercoagulabilité biologique; mais nous les avons utilisés car ils nous ont paru être un reflet assez fidèle, quoique indirect, de l'état biologique de l'opéré.

Le risque hémorragique, entraîné par la chute des facteurs coumarino-sensibles peut être dépisté facilement par le temps de Quick, à condition qu'il soit effectué au moins une fois par jour : ce test a permis dans cette étude, de voir apparaître dans plusieurs cas, un danger hémorragique que la clinique seule n'aurait pas décelé .

2°) L'efficacité du traitement préventif. On a vu que celui-ci n'était, ni constamment utile, ni constamment efficace.

Lorsqu'il était efficace, avec des normes d'efficacité pourtant beaucoup plus réduites que les normes classiques, il était dangereux I fois sur 2, avec un taux de prothrombine inférieur à 20 % souvent dès le premier contrôle, parfois secondairement.

Sur ce petit nombre de cas, on a enregistré deux hémorragies cliniques, deux hypercoagulabilités biologiques persistant malgré le traitement, et une phlébite.

Pour nous permettre de comprendre les causes de cet échec relatif, nous avons étudié, grâce au travail de M. le Docteur B. BONEU, du C.T.S. de Toulouse, à la lumière des théories les plus récentes, la physiopathologie des thromboses, la nature de l'hypercoagulabilité post-opératoire, l'action sur celle-ci des différents anticoagulants et la signification des tests biologiques classiques et modernes. De la confron-

tation des résultats précédents, à la théorie, plusieurs remarques peuvent être déduites :

I°) Des trois facteurs de thromboses post-opératoires :

- Stase veineuse
- Altération vasculaire
- Hypercoagulabilité sanguine

seul le troisième peut bénéficier de l'administration d'une thérapeutique médicamenteuse. L'hypercoagulabilité est, nous l'avons vu, constante après toute intervention importante; associée à la stase surtout, plus accessoirement à une lésion hypothétique de la paroi veineuse, elle est responsable de thromboses veineuses dont l'incidence est certainement plus élevée que leur traduction clinique ne le laisserait supposer (II8).

Il est donc logique de traiter cette hypercoagulabilité lorsqu'elle existe par les anticoagulants dont nous disposons.

2°) Un certain nombre de principes doivent être cependant posés :

a) Chacun des facteurs thrombogènes doit être traité dans son essence même; il est illogique de s'imaginer pouvoir neutraliser l'effet nocif des autres facteurs par le traitement d'un seul.

b) Le traitement anticoagulant idéal ne doit pas tenter de corriger l'effet de la stase par une hypocoagulabilité forte et prolongée; la stase doit être traitée par une mobilisation active et l'hypercoagulabilité par une anticoagulation

modérée qui doit viser à mettre l'opéré en isocoagulabilité.

c) Il existe, nous le pensons, un lien étroit entre hypercoagulabilité biologique et thrombose (98). Les discordances décrites tiennent seulement au fait que les tests que nous possédons sont trop grossiers, trop infidèles et trop rarement répétés pour saisir la flèche d'hypercoagulabilité responsable.

d) L'hypercoagulabilité post-opératoire est variable d'un sujet à l'autre et chez un même opéré d'un moment à l'autre. Le traitement préventif doit être personnalisé, entraîner une discrète hypocoagulabilité pour couvrir les poussées d'hypercoagulabilité, s'adapter à celles-ci, grâce à un contrôle du temps de coagulation.

En regard des principes que nous venons d'énumérer, quelle est la place des antivitamines K comme anticoagulant préventif ?

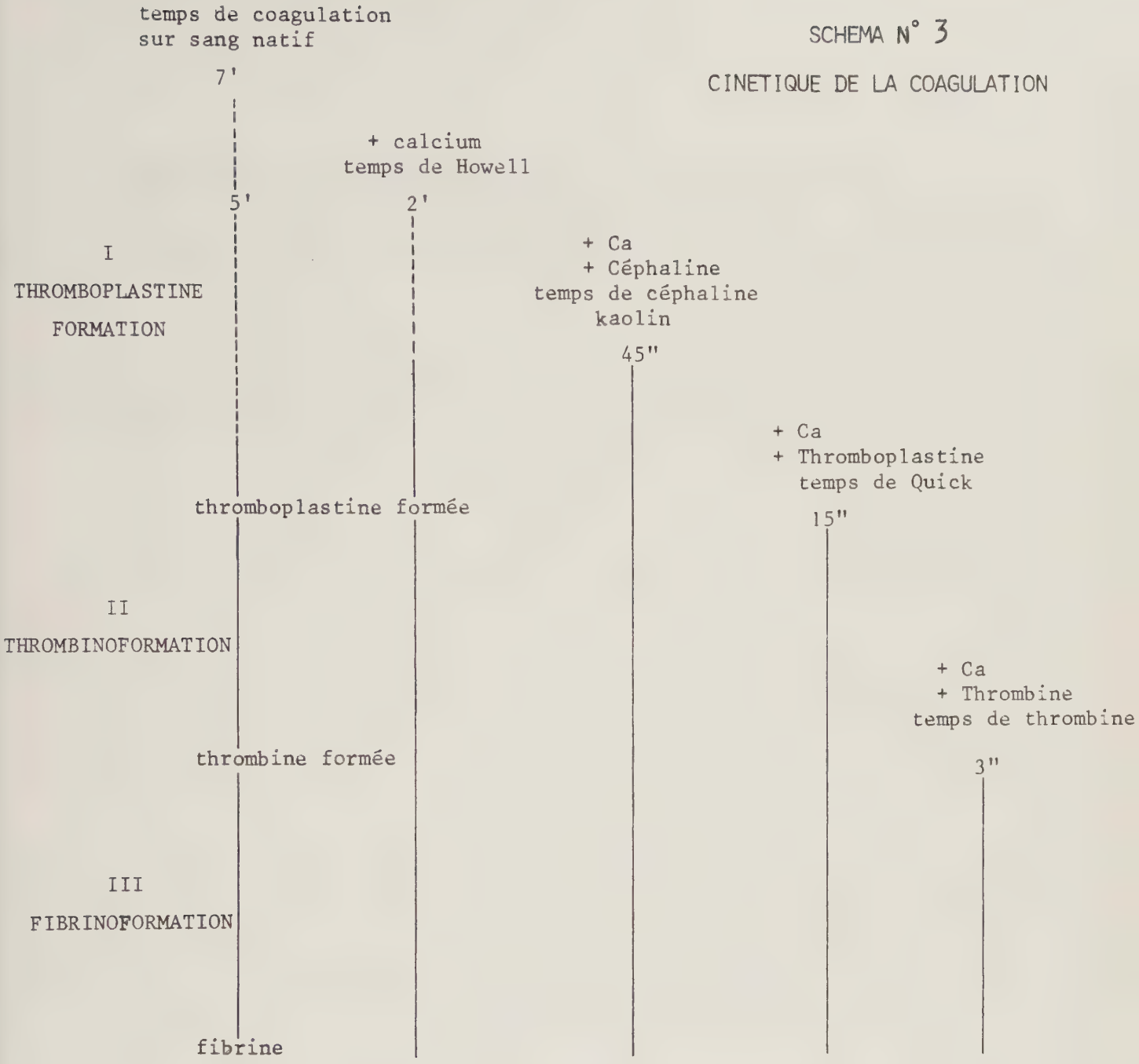
L'étude cinétique des différents temps de la phase plasmatique de la coagulation montre l'importance du premier temps, la thromboplastinoformation, dans la génèse de l'hypercoagulabilité. Cette phase, la plus longue (environ 5 minutes), n'est pratiquement pas explorée par les tests classiques (Schéma n° 3).

Une stimulation des facteurs contacts, une augmentation de l'adhésivité, agrégabilité, et du nombre des plaquettes, ne se traduira par aucun raccourcissement d'un temps de recalcification plasmatique.

Le schéma de l'action des différents anticoagulants sur les facteurs thrombogènes (schéma n° 4) (Raby 48) permet de

SCHEMA N° 3

CINETIQUE DE LA COAGULATION




Durée des différentes phases de la coagulation et tests principaux permettant de les explorer.

N.B. : La constante longitudinale r + k du thromboélastogramme n'est pas représentée. Elle équivaut à une durée de I6 minutes environ, et n'a de valeur que par comparaison avec un sang témoin.

Remarques :

a) la plus longue phase de la coagulation est inapparente, elle est constituée par la première partie de la thromboplastinoformation, c'est-à-dire la stimulation des facteurs contacts. Elle dure 5 minutes sur les 7 minutes du temps de coagulation total.

b) le temps de Howell ou temps de recalcification, le temps de céphaline-kaolin et le thromboélastogramme n'explore pas cette phase qui s'effectue en l'absence de calcium.

constater que l'antivitamine K n'a aucune action sur la thrombine, le fibrinogène, les facteurs plaquettaires, les facteurs contacts et les facteurs prothromboplastiques tissulaires.

Les Antivitamines K, en déprimant des facteurs n'ayant aucune responsabilité dans la génèse des thromboses, ne font que compenser de manière très imparfaite, l'augmentation des facteurs responsables.

L'antivitamine K n'agit que sur une très courte section de la coagulation et doit déprimer celle-ci de façon dangereuse pour n'obtenir la plupart du temps aucun allongement significatif du temps global de la coagulation (schéma n° 5).

Au total, les antivitamines K, au moins dans notre expérience, n'apportent aucun progrès dans la prophylaxie des accidents thromboemboliques post-opératoires, car leurs effets sur la thrombose sont largement compensés par leurs risques hémorragiques.

Inconstants dans leur effet, fonction du terrain du malade, et chez un même malade, de la période post-opératoire, ils ne permettent pratiquement jamais d'obtenir un abaissement significatif du temps de Howell sans entraîner un effondrement du taux de prothrombine et tout particulièrement du taux de proconvertine.

Malgré la vogue des antivitamines K, malgré la facilité de leur administration et la simplicité de leur surveillance, nous pensons, à la lumière de cette étude, qu'ils doivent être écartés du traitement des hypercoagulabilités post-opératoires.

Aux arguments empiriques que nous apportons, s'ajoutent les arguments théoriques développés dans la première partie

de cette étude. De surcroît, l'effet retard de ces drogues expose constamment le clinicien aux accidents de surdosage, et, malgré l'apparition du PPSB, on ne peut toujours les contrôler d'une manière satisfaisante (II3).

Notre expérience rejoint en cela les conclusions d'un certain nombre de publications récentes contestant l'utilité des antivitamines K, non seulement dans le traitement préventif des thromboses en milieu chirurgical, mais aussi dans le traitement au long cours des maladies artérielles (I43, I33).

2) Orientation actuelle du traitement.

Au terme de cette étude, il convient d'aborder une nouvelle conception de la prévention des accidents thromboemboliques en chirurgie. Cette nouvelle méthode de prévention est déjà mise en pratique dans le service de chirurgie thoracique (85 bis).

Les principes suivants sont mis en application :

I°) L'usage des anticoagulants n'est plus systématique mais ils sont administrés en fonction :

a) des renseignements fournis par un bilan pré-opératoire clinique et biologique et par l'examen des antécédents du malade : passé phlébitique, hypertension, insuffisance hépatique, etc...

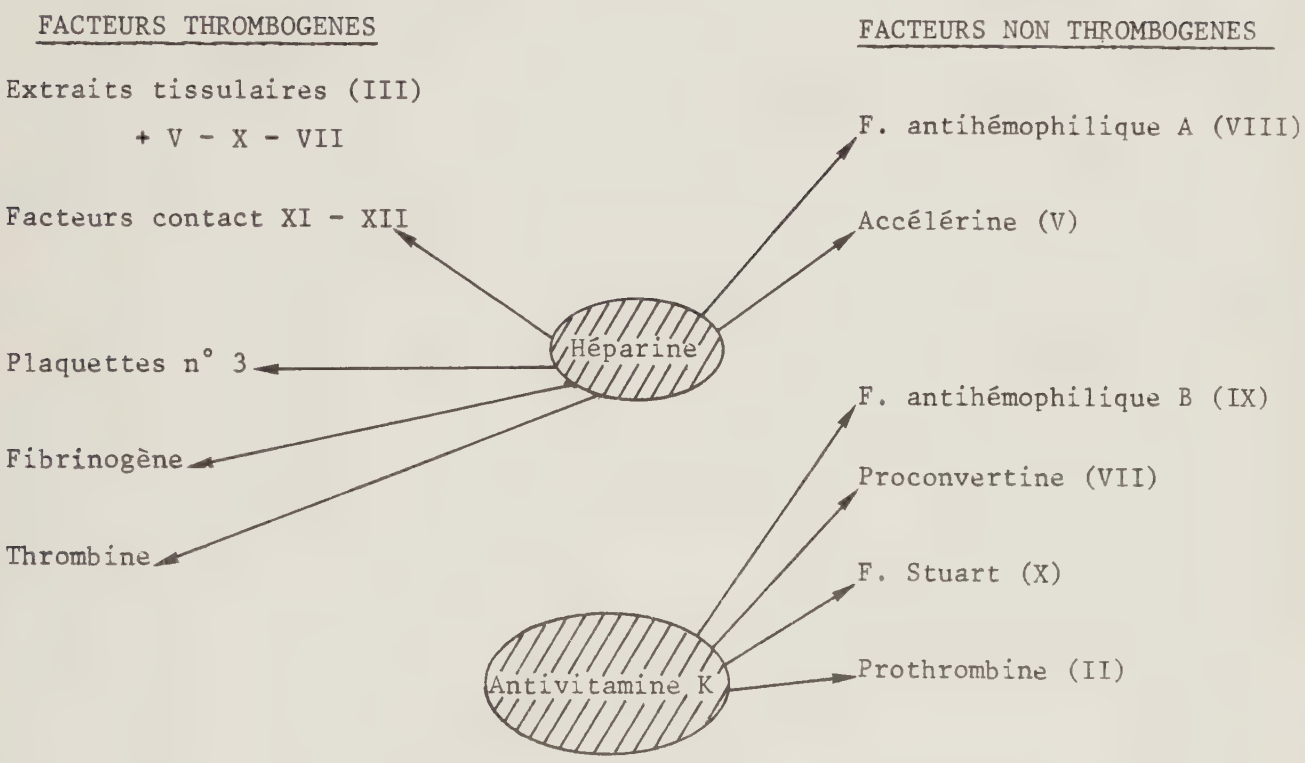
b) des examens biologiques d'hypercoagulabilité effectués très tôt après l'intervention.

L'étude précédente a montré que l'examen le plus significatif est le thromboélastogramme (REYS, I29), qui

## SCHEMA N° 4

## MODE D'ACTION DES ANTICOAGULANTS

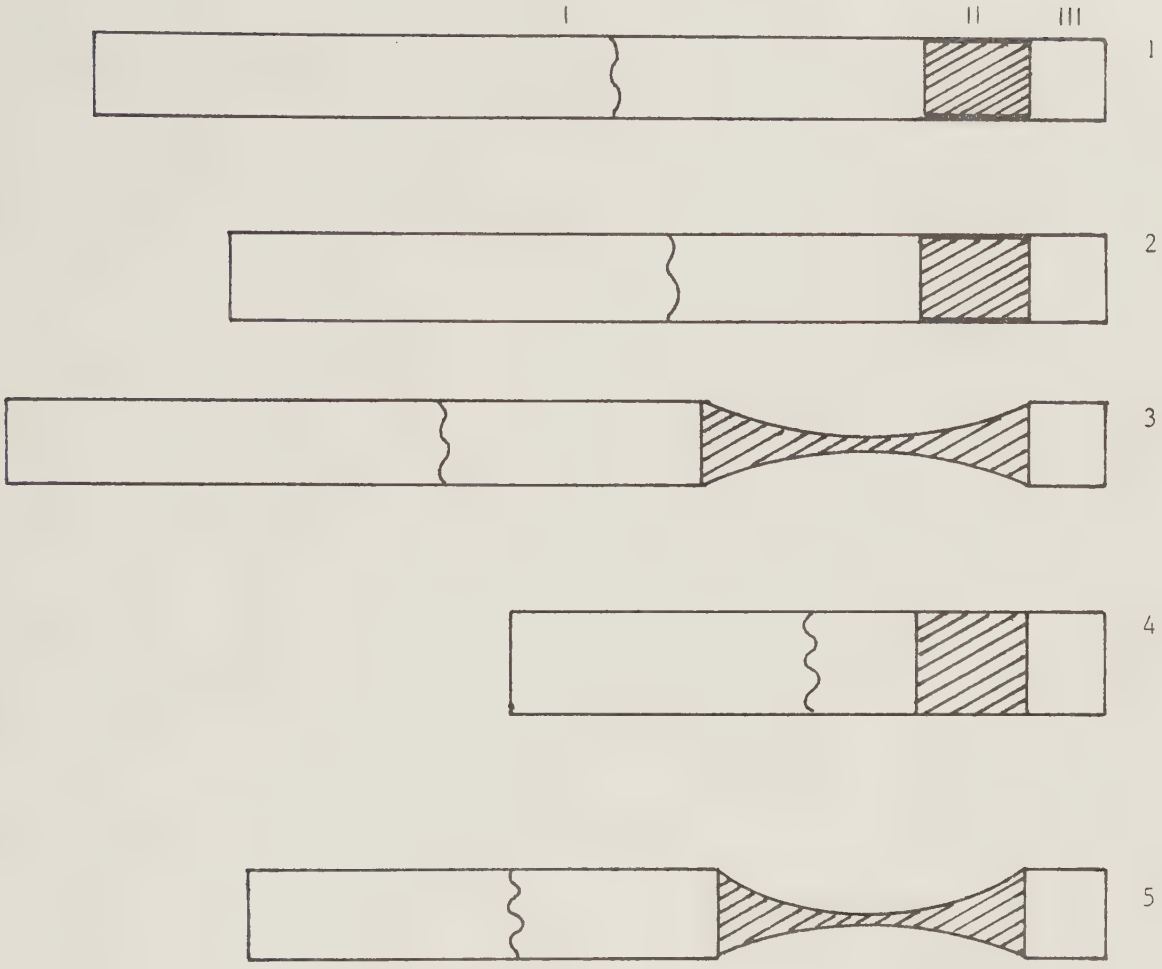
## SCHEMA DE RABY



## SCHEMA N° 5

## ACTION DES ANTIVITAMINES K

(d'après RABY)




I : thromboplastino-formation

II : thrombino-formation

III : fibrino-formation

1) Isocoagulabilité de référence.

2) Hypercoagulabilité modérée.

3) Action compensatrice efficace des antivitamines K par allongement de la thrombino-formation essentiellement.

4) Forte hypercoagulabilité.

5) Hypocoagulabilité non obtenue sous antivitamine K mais dépression dangereuse des facteurs prothrombiniques.

dépiste les hypercoagulabilités chronométriques, mais aussi structurales, montrant ainsi les propriétés de résistance et le volume du caillot. La fibrinémie, le taux des plaquettes et un temps global de coagulation comme le temps de Howell, doivent compléter le bilan (Rager, I26).

2°) Quand le risque thromboembolique semble exister, l'anticoagulant utilisé est l'héparine, qui est un anticoagulant physiologique, dont l'action est immédiate, porte sur tous les temps de la phase plasmatique de la coagulation, et possède une action directe sur les facteurs thrombogènes (I04, 77).

On cherchera à obtenir seulement une isoagulabilité et au maximum, une hypocoagulabilité légère, se traduisant par un temps de Howel égal au plus à I fois et demi le temps du témoin.

3°) Lorsque le risque de thrombose semble très réduit, deux solutions peuvent être adoptées :

a) l'abstention d'une thérapeutique anticoagulante avec éventuellement, utilisation des anti-inflammatoires et des solutés à faible poids moléculaire (I25 - II2).

b) l'utilisation à faible dose d'une antivitamine K est licite, surveillée fréquemment par le taux de prothrombine qui ne doit pas descendre au-dessous de 40 %, valeur considérée en matière de pneumonectomie comme une valeur de sécurité.

Les avantages, à long terme , dans ce type de chirurgie, de cette méthode préventive éclectique, restent à apprécier.

# R E S U M E

## LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT PREVENTIF PAR LES ANTIVITAMINES K

La maladie thromboembolique reste la seule complication chirurgicale indépendante de l'acte opératoire qui conserve une fréquence notable, malgré les efforts réalisés pour sa prévention. Celle-ci paraît d'autant plus nécessaire, que l'embolie représente dans I/3 des cas, le premier signe de la thrombose déclarée.

Des trois facteurs qui contribuent à la génèse de la thrombose, seule l'hypercoagulabilité peut être réellement neutralisée. Mais le risque hémorragique induit par un traitement anticoagulant préventif rend son maniement difficile.

Aussi de nombreuses techniques ont-elles pu être proposées. Certaines utilisent les antivitamines K, d'autres l'-Héparine, d'autres enfin tentent de limiter le risque hémorragique, en agissant sur le temps préliminaire de la throm-

bose, c'est-à-dire l'adhésivité des plaquettes.

Les résultats de ces divers traitements sont difficiles à apprécier car les séries publiées, si longues soient-elles, sont, en général, très hétérogènes, ce qui en limite la portée.

Il nous a donc paru intéressant de présenter l'expérience du service de chirurgie thoracique dans les suites de pneumonectomies.

La pneumonectomie est, en effet, un modèle clinique parfait pour apprécier l'intérêt d'un traitement anticoagulant préventif :

- Intervention réglée permettant un bilan pré-opératoire précis, elle est stéréotypée dans sa technique et dans ses suites.

- L'âge du pneumonectomisé le place dans la fourchette du traitement préventif classique (40 à 70 ans) et c'est, chez lui, que l'on observe en chirurgie thoracique le risque thromboembolique le plus important (mortalité 4 à 8 %) en dehors de toute prévention (LE BRIGAND).

- Or, l'absence de drain permet un lever particulièrement précoce. L'hypercoagulabilité est donc le facteur essentiel de la maladie thromboembolique.

- Si le diagnoctic d'un accident thromboembolique n'est pas toujours facile, une embolie ne peut pas se produire chez un pneumonectomisé, sans entraîner un syndrome clinique éclatant : cette intervention ampute, en effet, 40 à 50 % du champ vasculaire pulmonaire et malgré l'adaptation immédiate du lit capillaire pulmonaire, l'embolie sur poumon unique entraîne

toujours un tableau grave, mortel 3 fois sur 4.

- Tout excès dans le traitement anticoagulant peut être sanctionné par une hémorragie dans la loge de pneumonectomie, large surface cruentée à l'hémostase précaire.

Précédé d'un rappel théorique des divers temps de la coagulation et de l'action des antivitamines K et de l'Héparine, ce travail porte sur l'étude de 348 dossiers de malades. Ils ont été classés en 3 séries A, B, C.

Dans la série A, I84 malades ont subi une pneumonectomie de I958 à I964, sans traitement anticoagulant post-opératoire.

Dans la série B, I47 malades, de I964 à I968, ont reçu un traitement post-opératoire systématique à base d'antivitamine K (Tromexane), donné à la dose de 300 à 600mg par jour, à partir de la reprise du transit et contrôlé par un taux de prothrombine et un Temps de Howell, 48 heures après le début du traitement, puis 2 fois par semaine.

Dans la série C, I7 malades opérés en Octobre et Novembre I970, ont reçu un traitement préventif du même type que les malades de la série B. Nous avons réalisé chez eux, au moins le 3ème, 5ème, 7ème jour post-opératoire, parfois plus longtemps, un bilan d'hypercoagulabilité mis au point par le CTS de Toulouse et comprenant 4 tests :

I - La numération des plaquettes sanguines
2 - La fibrinémie
3 - Le temps de Céphaline-Kaolin
4 - Le thrombo-élastogramme sur sang total.

L'étude comparative des séries A et B nous a montré que la mortalité et la morbidité des pneumonectomisés par complication thromboembolique ou hémorragique sont, dans notre expérience, comparables (tableau I), qu'ils aient ou non reçu un traitement préventif par une antivitamine K; près de IO % d'accidents dans les 2 séries avec une mortalité presque identique (3 %).

La répartition de ces accidents est cependant significative : les accidents thromboemboliques sont devenus exceptionnels. Mais leur mortalité est encore lourde (2 décès sur 3 accidents) et les accidents hémorragiques sont plus fréquents.

Ainsi la comparaison de ces 2 séries fait apparaître une identité quantitative dans le nombre d'accidents observés, mais une différence qualitative : les accidents thromboemboliques moins nombreux sont remplacés par les accidents hémorragiques.

On peut aisément critiquer le protocole de ces 3 séries de malades :

Dans les deux premières séries, l'appréciation du risque thromboembolique est sujette à caution : dans les thromboses périphériques, l'erreur par défaut est fréquente, illustrée par l'incidence des embolies révélatrices.

Ainsi l'hypercoagulabilité biologique est variable dans son apparition, sa durée, son intensité d'un sujet àl'autre et chez le même sujet. C'est là, sans doute, l'écueil principal d'un traitement anticoagulant systématique. Les tests que nous utilisons ne sont qu'un reflet de cette thrombophilie. Très sensibles aux variations de certains facteurs comme la fibrinémie, ils n'explorent pas la fraction la plus importante

de l'hypercoagulabilité post-opératoire, c'est-à-dire celle qui intervient sur le premier temps de coagulation, c'est-à-dire l'activation des facteurs contacts, ils n'apprécient pas non plus ce phénomène fondamental de la thrombose post-opératoire qu'est l'adhésivité plaquettaire.

Limité dans ses possibilités, ce bilan que nous proposons a, au moins, le mérite d'éveiller l'attention du clinicien, en lui révélant souvent un état biologique dont il n'observait que les conséquences pathologiques tardives.

La place des antivitamines K dans le traitement de l'hypercoagulabilité post-opératoire nous paraît nulle. De nombreuses publications font état du risque hémorragique important auquel on s'expose, lorsque l'on veut avoir une efficacité vraie sur la coagulation. Variation de la susceptibilité individuelle, lenteur de l'adaptation de la thérapeutique, risque de rupture complète de la coagulation auquel expose la distorsion provoquée par cet anticoagulant palliatif, sont les principales raisons théoriques qui expliquent, qu'en pratique, une fois sur trois seulement, un malade soumis aux antivitamines K en tire un bénéfice réel. Et ceci, au prix d'un risque hémorragique non négligeable que l'on ne peut accepter dans un traitement à visée uniquement préventive.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Toulouse, le 21 juin 1971

Le Président de L'Université

Paul - Sabatier

L. LARENG

Le Président du Jury,

P. DAMBRIN

## BIBLIOGRAPHIE

### PARTIE THEORIQUE

I - ABASTADO M., DOUMENC S., PROST R., BARA L., SAMAMA M., DEROT M., BOUSSER J.
Etude de l'activité fibrinolytique et des fonctions plaquettaires dans le premier temps de l'hémostase chez les diabétiques.
Presse Médicale I968, 76, I3I7.

2 - ABRAHAMSEN A.F.
Platelet survival studies in man scandinavian journal of haematology.
Suppl. N° 3, I968.

3 - ALBUGUES M.J.
Inhibiteurs sériques de la fibrinolyse.
Thèse Toulouse I968, N° 8I.

4 - ALLAIN J.P., MEYER P., SULTAN Y., CAEN J.
Physiologie de l'hémostase "Hémostase primaire".
(A paraître).

5 - AL MONDHIRY H.A.B., MARCUS A.S., SPAET T.H.
The mecanism and site of action of acetyl salicylic acid on human platelets.
Cité dans W.R.F.H., I969, 9, 553.

6 - WA. ALTEMEIER MD EO, HILL PH.D., W.D. FULLEN.
Acute and recurrent thromboembolie disease.
A new concept of etiology.
Reprinted from Annals of Surgery, I969, I7O (547-558).

7 - ARDLIE N.G., RAELENC L., KINBORGH, SCHWARTZ C.S.
In vitro thrombosis and platelet aggregation in myocardial infraction.
Brit. Méd. J., I966, I, 888.

8 - ARFORS KE, DHALL D.P., ENGESET J., HINT H., MATHESON NA, TANGEN O.
Biolaser endothelial trauma as e mean of quantifying pla-

telet activity in vivo.
Nature I968, 2I8, 887.

9 - ASHFORD T.P., FREIMAN D.G.
Platelet aggregation at site of minimal endothelial injury.
An election microscopic study.
AM.J. Path. I968, 53, 599.

IO - ASHFORD T.P., FREIMAN D.G.
The role of the endothelium in the initial phases of thrombosis.
AM. J. Path. I967, 5O, 257.

II - BAKER RWR., THOMPSON RHS, ZILKHA R.J.
Lancet I963, I, 26.

I2 - BANKOWSKI E., NIEWIEARWSKI S., ROGOWSKI W.
Decrease of platelet aggregating activity of soluble human collagen fractions during ageing.
Thromb. and Diath. Haem. I969, 2I, 44I.

I3 - BARTH P., FRISTSCH H., IMMICH H., KOMMERELL B., MARTI.
Purified contact activation product of the coagulation systeme in experimental thrombosis.
Atherosclerosis I97O, I2, N° 2 (225-234).

I4 - BONEU-VALMALETTE A.
Plaquette et thrombogénèse; renseignements fournis par le test d'agrégation plaquettaire à l'adrénaline.
Thèse Toulouse I97O, N° 7O.

I5 - BOOYSE F.M., GILCHRIST KW., HOHN D.C., HOVEKE T.P. ZCHOCKE D., RAFELSON M.E.
Protein synthesis platelet populations and platelet junctions.
St J. Hop. Med. Bulletin I969, 8, 47.

I6 - BOOYSE F.M., RAFELSON M.E.
Stable messenger RNA in the synthesis of contractile protein in human platelets.
Biochim. Biophys. acta I967, 3O, I.

I7 - BOOYSE F.M., RAFELSON M.E.
Hypothesis : studies in human platelets III : A contrac-

tile protein model for platelet aggregation.
Blood I969, 33, IOO.

I8 - BOOYSE F.M., RAFELSON M.E.
In vitro incorporation of amino acid in to the contractile protein of human blood platelets.
Nature I967, 2I5, 283.

I9 - BORN G.V.R.
Report of the subcommuttele on the assessment of platelet function.
Suppl. I97O, 4O (3I9-2I).

2O - BOUISSOU H., FABRE M.Th., JULIAN M., RUMEAU J.L., HURON R.
Connaissance de l'état vasculaire par la biopsie cutanée.
Revue de médecine Toulouse I97O, 6, II9.

2I - BOUISSOU H., FABRE M.Th., RUMEAU J.L., JULIAN M.
Rapport entre le vieillissement artériel et l'état du derme.
Société anat. Paris I969, 6 Février.

22 - CAEN J., LEGRAND Y., DAVID Y.
Rôle of sub endothelial components in thrombosis.
In "Dynamics of thrombus formation and dissolution".
J.B. Lippincott ED Phil. I969, p. 95.

23 - CAJOZZO A., CITARELLA P., ABBADESSA V.
Comportamento dell'Adesivita e dell' aggregalita piastrinica in soggetti con vasculopatia aterosclerotica a prevalente estrinsecazione coronarica.
Boll. Soc. Kal. Cardiol. I97O, I5 (323-33O).

24 - CATTAN A.
Physiologie de l'hémostase
Presse Médicale I965, 73 (647-649).

25 - COTTON R., CRAVEN J.
Post opérative changes in fibrinogen its fractions
S.G.O. I97O, I3I (IO7O-IO76)

26 - DELAUNAY A., BAZIN S.
Le collagène.
Presse médicale A) I969, 77, 547
B) I969, 77, 755

27 - DIMANCESCU M.
Contribution à l'étude de la coagulation dans la maladie artérielle cérébrale.
Thèse Toulouse I968.

28 - GUIRAUD, CHAUMEIL B.
Contribution à l'étude de l'occlusion carotidienne aigue. La désobstruction carotidienne d'urgence.
Thèse Toulouse I967, n° I32.

29 - HAMPTON J.R., MITCHELL J.R.A.
Abnormalities, in platelet behaviorus in acute illness.
Brit. Med. J. I966, I, IO7O.

3O - HOLMSEN H., DAY J., STORMORKEN.
The blood platelet release reaction.
Scand. J. of Haem. Suppl. N° 8, I968.

3I - HOVIG T., JORGENSEN L., PACKHAM M.A., MISTARD M.F.
Platelets adherence to fibrin and collagen.
J. Lab. and Clin. Med. I968, 7I, 29.

32 - HOVIG T.
Ultrastructure des plaquettes sanguines en relation avec leur fonction hemostatique.
NRFH I969, 9, 496.

33 - HUGUES J.
Plaquettes sanguines et structure du vaisseau.
NRFH I969, 9, 529.

34 - JORGENSEN L.
Experimental platelet and coagulation thrombi.
Acta path. microbiol. Scand. I964, 62, I8I.

35 - JORGENSEN L., ROWSELL H.G., HOVIG T., MUSTARD J.F.
Resolution and organisation of platelet rich mural thrombi in carotide arteries of surine.
Am. J. Path. I967, 5I, 68I.

36 - KERR J., MAC AULEY, PIRRIE R., BRONTE STEWART B.
Platelet aggregation by phospholipides and free fatty acids.
Lancet I965, II, I296.

37 - LEGRAND Y., CAEN J.
Collagènes purifiés et plaquettes sanguines (effet de certains "osides" sur l'adhésion et l'agrégation plaquettaire).
NRFH I967, 7, 879.

38 - MAC DONALD L., BRAY C., FIEDL C., LOVE F., DAVIES B.
Homocystinuria, thrombosis and the blood platelet.
Lancet I964, I, 745.

39 - MAJNO G., PALLADE G.E.
Studies in inflammation : I : The effect of histamine and serotonine on vascular permeability. An electron microscopic study.
J. of biophys. and biochem. cytol. I96I, II, 57I.

40 - MAJNO G.
Two endothelial "novelties endothelial contraction". Collagenase digestion of the basement membrane.
Thromb. diath. haem. suppl. I970, 40 (23-30) (85-87).

4I - MITCHELL J.R.A.
The pathogenasis of thrombosis XII Congress of international society hematology.
N.Y. I968, p. 32I.

42 - MITCHELL J.R.A., SCHWARTZ C.S.
Arterial disease.
Blackwell scientific publications.

43 - NATHANSON MORTON SAVITSKY.
Platelet adhesive index studies in multiple sclerosis and other neurologic disorders.
Bull. N.Y. Acad. med. I952, 28, 462.

44 - NIEWIAROWSKI S., BANKOWSKI S., ROGOWICKA.
Studies on the adsorbtion and activation of hageman factor (factor XII) by collagen and elastin.
Thromb. diath. Haem. I965, I4, 387.

45 - PANAK A.
Fibrino formation et fibrinolyse.
Contribution à l'étude cinétique.
Thèse Toulouse I970, N° 9I.

46 - POPLAWSKI, SKORULSKA, NIEWIAROWSKI.
Increased platelet adhesivness in hypertensive cardio vascular disease.
J. of atheroscl. Res. I968, 8, 72I.

47 - PORTMANN O.W.
Atherosclerosis in vor human primates.
Sequences and possible mechanismes of change in phospholipids composition and metabolism.
Annals of the New York academy of sciences.
Experimental medecine and Surgery in primate, I969, I62, I20.

48 - RABY C.
Biologie des hémorragies et des thromboses.
Masson édit. I966, 370, 40.

49 - RABY C.
Coagulations intravasculaires disséminées et localisées.
Masson édit. I970, I99.

50 - RABY C.
Heparino-thérapie contrôlée
Presse médicale, I967, n° 29, 75.

5I - RABY C.
Princip e du traitement des hypercoagulabilités par une thérapeutique anticoagulante rationnelle.
Presse médicale I969, n° I7, 77.

52 - SPAET T.H., ERIKHSON R.B., SINTRON J.R.
Ultra structural observation on platelet adhesion : platelet interactions with collagen and platelets.
Thromb. Diath. Haem., I967, I8, 80.

53 - ZAHAVI J., DREIFUSS F.
An abnormal pattern of ADP induced platelet aggregation in acute myocardial infarction.
Thromb. Diath. Haem., I969, 2I, 76.

## BIBLIOGRAPHIE

## PARTIE CLINIQUE

54 - AEPLI R., ANNA, SEILER, HAUS, INSELSPIT, BERN.
Evaluation of operability in thoracic surgery.
Schweiz. Med. Wschr. I969, 99 (728-733).

55 - ALEXANDER J.K.
Recognition of pulmonary embolism.
Ohio Med. J. I970, 666 (I49-I50).

56 - ALTEMEIMER W.A., HILL E.O., FULLEN W.D.
Acute and recurrent thromboembolic disease.
A new concept of etiology.
Ann. of Surg. I969, I70 (547-558).

57 - ANLYAN, WILLIAM G., SILVER DONALD.
Complications affectant le système veineux.
In : Les complications en chirurgie et leur traitement, I968, p. (I42-I50).
Maloine Ed. Paris.

58 - ARNULF G.
Valeur de la prévention thromboembolique post-opératoire par les anticoagulants (chez 2.506 opérés).
Lyon Chir. I967, 63 (597-599).

59 - ATIK M., HARKESS J.W., WICHMANN H.
Prevention of fatal pulmonary embolism.
Surg. Gyn. Obst. I970, I30, 303.

60 - AUDIER M., GALINIER L., RIF G., SERRADIMIGNI A.
Les dangers des traitements anticoagulants.
Presse Méd. I962, 70, I093.

6I - BACH G., SCHULTZ F.H., KOTHE W. et al.
Post-operative fibrinogen levels.
Dtsch. Gesundh. Wes. I969, 24, (I320-I322).

62 - BAILLET J., CACHERA J.P.
Les embolies pulmonaires.

Considérations diagnostiques et thérapeutiques.
Presse Médi. I969, 77 (II65-II67).

63 - BELDING N.A.
Use of anticoagulants in the prevention of veinous thromboembolie disease in post operative patients.
Arch. Surg. I965, 90, 566.

64 - BERCHTOLD R., CAPLAZI P., WANGER F.
Uber die thrombose und embolie prophylaxe an liner. Chirurgischer abteilung.
Schweiz. Med. Wsch. I966, 96 (I603-I6IO).

65 - BEYSSAC J., MEUNIER M.
Essai d'analyse de la valeur du traitement préventif des accidents post-opératoires de thrombose veineuse.
Lyon Chir. I960, 56 (452-458).

66 - BEYSSAC J., MEUNIER M.
Essai d'étude des complications thromboemboliques à propos de I4.I32 cas dont 4537 ayant reçu un traitement préventif.
Lyon Chir. I967, 63 (440-443).

67 - BINET J.M., LANGLOIS J.
Le traitement préventif de la thrombose veineuse des membres inférieurs en Chirurgie.
Revue du Prat. I960, IO, II75.

68 - BONNET J.L.
Prévention de la maladie thromboembolique post-opératoire par les anticoagulants.
EMC Techniques Chir. I968, I, 40-020.

69 - BOSSON P., DECHAMBOUX R.
La thromboélastographie de Hartert.
I958 - Librairie Médicale Vigué Edit. Paris.

70 - CASTAIGNE P., CAMBIER J.
Les formes graves des embolies pulmonaires et le coeur pulmonaire aigu.
Revue du Prat. I956, 6 (309I-3I03).

7I - CASTLE M.E., ORINION E.A.
Prophylaxie anticoagulantion in fractures.
J. of bone and Joint Surg. I970, 52 A 52I.

72 - CHICHE P.
Maladie thromboembolique pulmonaire
Monographie coll. de Méd. des hop. Paris
L'expansion Ed. Paris, I969.

73 - CORMIER J.M.
La prophylaxie des embolies pulmonaires en milieu chirurgical.
Revue du Prat. I967, I7 (496I).

74 - CORNU P.
Les grandes hémorragies des syndromes hémorragiques et des traitements anticoagulants.
Revue du Prat. I964, I4 (3I49-3I6I).

75 - CORNU P.
Surveillance de la coagulation dans la prévention et le traitement médical des embolies pulmonaires.
Revue den Tuberculose et Pneumologie I969, 33 (659-666).

76 - COSTET J.M.
Intérêt et limites de l'anticoagulathérapie préventive en orthopédie des membres inférieurs.
Thèse Paris I965, n° 83I.

77 - DALE W.A., LEWIS M.R.
Contrôle par l'héparine de la maladie veineuse thromboembolique.
Archives of Surg. I97O, IOI (744-755).

78 - DAUMET P.H.
Accidents thromboemboliques mortels en chirurgie thoracique.
Cahiers Coll. Med. I962, 3 (789-792).

79 - DEBELUT J.
Cinq ans de traitement prophylactique systématique des thromboses par le tromexane.
L'Ouest Médical I956, N° 22 (7O5-7O7).

8O - DE GRAFF Jr A.C., BUCKNAM C.A.
Treatment of pulmonary embolism.
Amer. Heart J., I969, 77 (836-839).

8I - DELINOTTE P.
Prevention de l'embolie pulmonaire et des accidents de la thrombose veineuse au cours des opérations prostatiques.
Revue Med. Française I96I, N° II.

82 - DEUTSCHLE.
Indikationen und Gefahren der antikoagulantienbehandlung
Wiener Med. Wscher. I965, 29 (595-599).

83 - DORAN F.S.A., WHITE H.M.
Une mise en évidence de la diminution du risque de thrombose post-opératoire des veines profondes par stimulation électrique des muscles du mollet au cours de l'intervention.
Brit. J. Surg. I967, 54, 686.

84 - DUCUING J.
Phlebites, thromboses et embolies post-opératoires.
Paris I929, Masson Editeur.

85 - ESCHAPASSE H., BIERME R., GAILLARD J., HENRY E., BONEU B., MARSCHAL J.
Notre expérience du traitement anticoagulant préventif post-opératoire à propos de 348 pneumonectomies.
Société de Chir. Thoracique I970.
A paraître dans ann. Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire, I97I, IO, N° 3.

85 bis ESCHAPASSE H., BIERME R., GAILLARD J., HENRY E., FOURNIAL BONEU, BECADE.
Notre conception actuelle du traitement anticoagulant préventif post-opératoire.
Société de Chir. de Toulouse, Bordeaux, Limoges.
Bordeaux I2 Juin I97I.

86 - FAUVET G.
Contribution à la prévention des thromboses et embolies post-opératoires par la mobilisation précoce et les massages.
Thèse Clermont-Ferrand I959, N° 6.

87 - FAVRE GILLY J., BOREL-MILHET J., BRUEL M., CROIZAT P.
L'hyperfibrinemie, test d'évolutivité des thrombo-phlébites spontanées traitées par les anticoagulants.
Sang I95I, 22, 667.

88 - FONTAINE R.
La maladie thromboembolique en chirurgie.
Poumon I959, I5, I9.

89 - FONTAINE R.
Quelques considérations à propos des thromboses veineuses.
Strasbourg Médical I953 (359-374).

90 - FRANCHI G., LE BRIGAND J.J.
Etude de la coagulation dans la période post-opératoire
Revue du Prat. I952, 2 (I735-I742).

9I - GANS H., ROSENGERG M., TAN BH, BOULTON A.
The mecanism of spontaneous resolution of thromboembolie.
Surg. Gyn. Obst. I970, I30 (326-332).

92 - GOINARD P., BELLEVILLE J., THOUVEREZ J.P.
L'apport de l'héparine par voie sous cutanée en chirurgie générale (Prévention des phlébo thromboses post-opératoires).
Mem. Acad. Chir. I967, 93, 803.

93 - GOLDSMITH H.S.
The prophylaxis of thrombo embolism.
Surg. Gyn. Obst. I966, I22 (799-804).

94 - HAM J.M., SLACK W.W.
The effect of small doses of heparin on platelet adhesiveness and lipoprotein lipase.
Activity before and after operation.
Brit. J. Surg. I968, 55 (227-230).

95 - HARRY S., GOLDSMITH M.D.
The prophylaxis of thrombo embolism.
Surg. Gynec. Obst. I966, avril, (799-803).

96 - HARSTHORN J.W.S., TEALE S.N., FAIS M.
Arch. of Surg. I969, 98, 694.

97 - HUBEN R.V., ROTH H.
Line vergleicheude Untersuchung zur postoperativen thrombo embolie prophylaxe.
Schweiz. med. wschr. I970, I00 (380-382).

98 - HUME M.
The relationschip of hypercoagulability to thrombosis.
Surgical Monographs, I965, 2, I33.

99 - KADDAR V.V., FLANC C., HOWE C.T., CLARKE M.B.
Natural history of post operative deep vein thrombosis.
Lancet I969, 2, N° 76I4 (23O-232).

IOO - KIENY R.
Indications du traitement anticoagulant en chirurgie.
Strasbourg med. I968, I9 (634-639).

IOI - KIMCHE D., EISENKRAFT S.
Prevention of post operative thrombo emboli by combined treatment with low molecular.
Weight Dextran and a proteinase inhibitor a study with of thromboelastogram.
Ann. of Surg. I9I7, I73 (I64-I72).

IO2 - KUNST A.B., Afd HEELK RODE KRUIS ZIEKENH.
Some investigations after operative administration of anticoagulants.
Ned. T. Geneesk I969, II3 (788-793).

IO3 - LARCAN A., CALAMAI M., HELMER J.
Prophylaxie de la maladie thromboembolique en chirurgie et en réanimation.
Gazette des Hop. I967, I39 (9O3-9O8).

IO4 - LARCAN A., RABY C., SREIFF F., CALAMAI M., ALEXANDRE P.
Le renouveau de l'héparinothérapie.
Presse médicale I968, 76 (67-76).

IO5 - LAUFMANN H.
Deep vein thrombophlebitis.
Arch. of Surg. I969, 99, 489.

IO6 - LEBRET
A propos de deux embolies pulmonaires.
Thèse Paris I966, N° 956.

IO7 - LE BRIGAND H., MOREAUX J.
Risque thromboembolique dans la chirurgie du thorax.
Sa prévention et son traitement.
Poumon I959, I5, 49.

IO8 - LECHIEN S.
Etude de la mortalité en chirurgie thoracique.
Thèse med. Paris I96O, N° 8O7

I09 - LECONTE DES FLORIS R.
Accidents thromboemboliques en chirurgie thoracique.
Thèse Med. Paris I962, N° I302.

II0 - LE NEN H.
Sur les accidents hémorragiques de la thérapeutique par les antivitamines K.
Thèse Toulouse I96I, N° I8.

III - LHEZ A., CAISSEL J., MIQIEL H.
Prévention des thromboses veineuses en chirurgie prostatique.
Communication faite au 55e congrès d'Urologie Paris Septembre I96I.

II2 - LONDON D., CROSSFILL M.L.
The effect of dextran 70 on post operative deep venous thrombosis.
Brit. J. Clin. Pract. I969, 23 (I53-I60).

II3 - MACON W.L., MORTON J.H., ADAMS J.J.
Significant complications of anticoagulant therapy.
Surgery I970, 68, 57I.

II4 - MERLE D'AUBIGNE R., TUBIANA R.
A propos de la prophylaxie de la maladie thromboembolique post opératoire en chirurgie générale.
Mem. Acad.Chir. I959, 85 (60I-604).

II5 - MEURIN J.
Accidents thromboemboliques en chirurgie thoracique.
Thèse Med. Paris I962, N° I302.

II6 - MICHEL A., GUILLEMIN G., DUBOIS J., GUILLERET J., SPAY G., MONTAGNE D.
Essai d'analyse de 85 cas de maladie thromboembolique post-opératoire survenue chez 6.398 patients.
Lyon Chirur. I967, 63 (437-440).

II7 - MOLIMARD B.
Contribution à l'étude de la coagulation sanguine au cours de la grossesse et dans les suites de couches.
Thèse Toulouse I96I, N° 9I

II8 - PARIENTE R.
L'extraordinaire fréquence des embolies pulmonaires.
Concours Med. I969, N° 24 (5097-5I04).

II9 - PASCAL
Scintigraphie pulmonaire dans le diagnostic des embolies pulmonaires.
Thèse Paris I967, N° 99I.

I20 - PELES U., MORET P.R.
Examen fonctionnel pulmonaire dans les exérèses pulmonaires pour cancer.
Schweiz, Med. Wschr. I969, 99 (I652-I660).

I2I - PHAM VAN GIANC
Contribution à l'étude des incidents et accidents des traitements anticoagulants.
Thèse Med. Paris I968, N° 367.

I22 - PHELPS M.D.
Thrombophlebitis and pulmonry embolism.
Med. Clin. of N. Amer. I969, 53, 34I.

I23 - PORTE-CHAUSSONNET A.M.
Les anticoagulants après prostatectomie.
Thèse Toulouse I962, N° 8.

I24 - PRATT G.H.
Anticoagulant therapy in surgical patient.
Am. J. Surg. I965, I09, 397.

I25 - PUPITA F., CAMPOLUCCI G.
Osseruazioni sulla terapia antiinflammatoria delle thromboflebite e delle flebotrombosis.
Minerva Cardioangiol I970, I8 (594-598).

I26 - RAGER M.G.R.
Etude critique des tests de coagulation.
J. de Med. I970, 7ème cahier aet. 38.9I8.

I27 - RAHIMTOOLA S.H., RAPHAEL M.J., PITNEY W.R., OLSEN E.J.G. WEBB-PEPLOE M.
Therapeutic defibrination and heparin therapy in the prevention and resolution of experimental venous thrombosis.
Circulation I970, 42 (729-737).

I28 - RAYNAUD R., BROCHIER, GRIGUER P.
Le contrôle des traitements anticoagulants par la thrombo-élastographie.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris I957, 73, 587.

I29 - REYS P.
Hypercoagulabilité post opératoire et thromboelastographie; son application en chirurgie thoracique.
Thèse Med. Strasbourg I959, N° 7.

I30 - ROSSETTI M.
Le risque opératoire en chirurgie thoracique chez les sujets âgés.
Helv. Chirur. Acta I969, 36 (25I-254).

I3I - SAMAMA M.
Place actuelle du laboratoire dans la surveillance du traitement anticoagulant.
Coeur et Med. Int. I962, I, II9.

I32 - SERAICHE A.
Les hématomes spontanés du muscle droit de l'abdomen secondaires à la thérapeutique anticoagulante.
Thèse Med. Toulouse I970, N° 7.

I33 - SERRADIMIGNI A. et collab.
Les traitements anticoagulants au long cours.
Revue du Prat. I969, T I9, I36.

I34 - SERRADIMIGNI, ARNOUX E., RAYBAUD, GIRAUD M., PINAS E., AUDIER M.
Les hémorragies des anticoagulants.
Marseille Med. I969, N° I2 (I042-I044).

I35 - SHARNOFF J.G.
Results in the prophylaxis of post operative thrombo-embolism.
Surg. Gyn. Obst. I966, I23 (303-307).

I36 - SHARNOFF J.G., DEBLASIO G.
Some implications in the successful heparin prophylaxis of sudden cardiopulmonary arrest by thrombosis and embolism.
Amer. Heart J. I970, 80 (848-850).

I37 - SHARNOFF J.G.
Prevention of sudden cardio pulmonary arrest in the périoperative periode with prophylactic heparin.
Lancet I969, N° 76, I5 (292-293).

I38 - SHEPARD R.M , WHITE H.A., SHIRKEY A.L.
Anticoagulant prophylaxie of thrombo embolism in post surgical patients.
Am. J. of Surg. I966, II2 (698-702).

I39 - SIMON H.B., DAGGE W.M., DE SANCTIS R.W.
Hemothorax as a complication of anticoagulant therapy in the presence of pulmonary infarction.
Amer. J. Med. Ass. I969, 208 (I830-I834).

I40 - SKINNER D.B., SALZMAN Z.W.
Anticoagulant prophylaxie in surgical patients.
Surg. Gyn. Obst. I965, I25 (74I-746).

I4I - STOUGARD J.
Cardiac arythmias follouring, pneumonectomy.
Thorax I969, 24, 568.

I42 - TESTART J.
La mort par embolie pulmonaire.
Presse Méd. I965, 73, (I289 - I292).
(I355 - I359).

I43 - THIBAULT PH.
Actualité de la thérapeutique anticoagulante.
Presse Méd. I970, 78, I27.

I44 - TOURNAY R.
Les maladies des veines.
Monographies Med. et S.O. I953, N° 35 (49-79).

I45 - TOUZARD R.C.
Résultats de la prévention des accidents thromboemboliques.
Semaine des Hop. Paris I969, N° 40 (248I-2483).

I46 - TRUCHET P.
A propos d'un traitement anticoagulant préventif en chirurgie.
Lyon Chir. I967, 63 (447-449).

I47 - TRUCHET P.
La médication anticoagulante dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses en chirurgie.
Lyon Chir. I953, 48 (876-88I).

I48 - TUBIANA R., DUPARC J.
La méthode de prévention des complications thromboemboliques.
Ann. Chir. I955, N° 7 (4I6-422).

I49 - VERNES J.M.
Table ronde sur les accidents thromboemboliques en milieu chirurgical.
Ann. Chir. I967, 2I, N° 5-6 (247-25O).

I5O - VITTORI, FORAY J., THEPAULT L., LEVEQUE J.N.
Les complications thromboemboliques post-opératoires chez le sujet jeune. Etude statistique de 2725 interventions.
Lyon Chir. I967, 63 (9O7-9IO).

I5I - VON R. MARX
Die Durchfuhrung der Antikoagulantien therapie.
Wiener medizinische Wochenschrift, I965, N° 29 (599-6O5).

I52 - VON S. POPOV,CENIE
Gezielte prophylaktische und therapeutische antikoagulantien Behandlung in der chirurgie.
Med. Klin. I966, 6I (II86-II89).

I53 - VORSTER C.
Antikoagulantien therapie aus chirurgischer Sicht.
Med. Welt. I968 (747-753).

I54 - WIESS W., COOPER D.A., BOUCOT K.R.
Operative mortality and 5 year survival rates in men with bronchogenic carcinoma.
Ann. Int. Med. I969, 7I, 59.

I55 - WELTI J.J.
Accidents du traitement anticoagulant.
Gazette des Hop. I965, N° 3O (I276-I28O).

I56 - WELTI J.J.
Le traitement anticoagulant
Cahiers du coll. de Med. I964, 5 (I-7).

I57 - WIEBERKINK J.
Per operative sure anticoagulation.
Thorax I967, 22, 567.

I58 - WILLIAM L., MACON M.D., JOHN H., MORTON M.D.,
JAMES T., ADAMS M.D.
Significant complications of anticoagulant therapy.
Surgery I97O, 68 (57I-582).

I59 - ZYABLITSKY V.M.
Effect of passage thrungh the lungs on the adhesiveness
and aggregation of thrombocytes.
Byull. Eksper. Biol. Med. I969, 68 (6-8).